

UNIVERSIDAD CARLOS III DE MADRID

ESCUELA POLITÉCNICA SUPERIOR

INGENIERÍA DE TELECOMUNICACIÓN



PROYECTO FINAL DE CARRERA

MÉTODOS DE APRENDIZAJE MÁQUINA DISPERSOS  
PARA LA SELECCIÓN DE ÁREAS FUNCIONALES EN fMRI

AUTOR: ANA DE LUCAS MARTÍN

TUTOR: VANESSA GÓMEZ VERDEJO

21 de diciembre de 2010



TÍTULO:     *MÉTODOS DE APRENDIZAJE MÁQUINA DISPERSOS  
PARA LA SELECCIÓN DE ÁREAS FUNCIONALES EN  
fMRI.*

AUTOR:     *ANA DE LUCAS MARTÍN*

TUTOR:     *VANESSA GÓMEZ VERDEJO*

La defensa del presente Proyecto Fin de Carrera se realizó el día 21 de Diciembre de 2010;  
siendo calificada por el siguiente tribunal:

PRESIDENTE:     *Manel Martínez-Ramón*

SECRETARIO     *Emilio Parrado Hernández*

VOCAL           *Manuel Urueña Pascual*

Habiendo obtenido la siguiente calificación:

CALIFICACIÓN:

**Presidente**

**Secretario**

**Vocal**



## Agradecimientos

Este proyecto no podría haberse concretado tal cuál está sin la ayuda de mi tutora Vanessa, a quien le estoy enormemente agradecida, por su paciencia y conocimientos. También he de agradecer a Manel, pues fue quien me introdujo la curiosidad en este campo.

Debo decir que este trabajo es la culminación de toda una carrera de estudios, un camino del que sólo se llega a la meta con el apoyo de los que están a tu lado durante el sendero recorrido. Por ese motivo, deseo reconocer la comprensión y el apoyo incondicional de aquellos que un día se cruzaron en mi vida, tanto al principio como al final de la carrera, y han pasado de ser simples compañeros de estudios a algo más y de los que me llevo ese gran tesoro llamado amistad.

Por último, agradecer a quien les debo todo, a mi familia, y a mi hermano Andrés en especial, por su paciencia y sus consejos.

Muchas gracias a todos.



*El cuerpo no puede ser curado sin curar el alma. Tal es la razón porque los médicos de la Helade desconocen la cura de muchas enfermedades, porque ignoran al hombre como un todo*

Socrates





# Resumen

En este Proyecto Fin de Carrera se diseña un sistema que, a partir de mapas de activación cerebral procedentes de estudios de imágenes de resonancia magnética funcional ("functional Magnetic Resonance Image", fMRI), sea capaz de localizar las áreas funcionales asociadas a la tarea o tareas involucradas en dichos estudios, mediante el empleo de diferentes métodos de aprendizaje máquina.

Para ello se propone un esquema modular que permite la clasificación de los mapas de actividad fMRI en dos clases según esté presente o no la actividad deseada. La arquitectura de este sistema puede dividirse en dos bloques. El primero emplea un conjunto de máquinas de vectores soporte ("Support Vector Machine", SVM) no lineales, cada una de ellas especializada en un área funcional cerebral, cuya división se hace previo conocimiento de la parcelación neuroanatómica del cerebro. El segundo de los bloques realiza la fusión de las salidas de las máquinas anteriores empleando un conjunto de métodos dispersos que permiten una selección automática de las áreas relevantes para la resolución de la tarea.

En el diseño e implementación de este sistema se encuentra la definición de un sistema modular que permite analizar relaciones no lineales entre vóxeles pertenecientes a la misma área funcional y la propuesta de un conjunto de algoritmos de aprendizaje máquina que aportan soluciones dispersas y permiten una selección automática de las áreas funcionales involucradas en la tarea fMRI.

---

La viabilidad de este sistema se comprueba sobre dos experimentos reales. El primero consiste en un problema multiestímulo en el que se presentan tareas de actividad visual, motora, cognitiva y auditiva. El sistema implementado consigue localizar las áreas de activación destinadas a dichas tareas, siendo éstas coincidentes con las áreas en la bibliografía utilizada. La segunda aplicación se trata de un problema de detección de esquizofrenia, obteniéndose una idea de las áreas cerebrales que manifiestan variabilidad entre sujetos sanos y enfermos de este trastorno del que no existe diagnóstico fiable a día de hoy.

# Índice general

<b>1. Introducción</b>	<b>19</b>
1.1. Motivación del proyecto . . . . .	19
1.2. Objetivos . . . . .	21
1.3. Organización del proyecto . . . . .	22
<b>2. Estudios de imágenes fMR</b>	<b>25</b>
2.1. Introducción . . . . .	25
2.2. Resonancia Magnética Nuclear . . . . .	27
2.2.1. Componentes de un equipo de MR . . . . .	27
2.2.2. Comportamiento magnético de los núcleos atómicos . . . . .	28
2.2.3. Fenómeno de Resonancia Magnética. . . . .	31
2.2.4. Fenómeno de Relajación . . . . .	32
2.2.5. Resonancia frente a Relajación . . . . .	33
2.2.6. Pulsos de radiofrecuencia . . . . .	33
2.2.7. Secuencias de pulsos . . . . .	36
2.2.8. Gradientes en Resonancia Magnética . . . . .	37
2.3. Resonancia Magnética Funcional (fMR) . . . . .	37
2.3.1. Bases neurofisiológicas de fMR . . . . .	38
2.3.2. Efecto BOLD (Blood Oxygen Level Dependent) . . . . .	39
2.4. Estudios fMR: localización funcional . . . . .	42
2.4.1. Tipos de diseño: clasificación . . . . .	42

2.4.2.	Modos de presentación de estímulos . . . . .	43
2.4.3.	Desarrollo del experimento . . . . .	44
2.5.	Obtención de mapas de activación . . . . .	45
2.5.1.	Introducción . . . . .	45
2.5.2.	Mapeado Estadístico Paramétrico (SPM) . . . . .	46
2.5.3.	Independet Component Analysis (ICA) . . . . .	51
2.6.	Áreas funcionales . . . . .	53
2.6.1.	Áreas de Brodmann . . . . .	55
2.6.2.	Anatomical Automatic Labeling (AAL) . . . . .	55
<b>3.</b>	<b>Técnicas de aprendizaje máquina</b>	<b>57</b>
3.1.	Introducción . . . . .	57
3.2.	Mínimos cuadrados (LS) . . . . .	59
3.2.1.	Mínimos cuadrados lineal . . . . .	59
3.3.	Máquinas Vectores Soporte lineales . . . . .	60
3.3.1.	Clasificador lineal de Vectores Soporte . . . . .	61
3.4.	Máquinas de Vectores Soporte no lineales . . . . .	67
3.4.1.	Clasificador no lineal de Vectores Soporte . . . . .	67
3.5.	SVM-norma 1 . . . . .	69
<b>4.</b>	<b>Sistema propuesto</b>	<b>71</b>
4.1.	Descripción general . . . . .	71
4.2.	Etiquetado de datos . . . . .	72
4.3.	División en áreas funcionales . . . . .	73
4.4.	Clasificación en cada área funcional . . . . .	74
4.5.	Fusión de áreas . . . . .	75
4.5.1.	Métodos no dispersivos . . . . .	75
4.5.2.	Métodos dispersivos . . . . .	76
<b>5.</b>	<b>Experimentos</b>	<b>79</b>
5.1.	Introducción . . . . .	79
5.2.	Entrenamiento y evaluación del sistema . . . . .	79

5.2.1.	Validación de parámetros . . . . .	79
5.2.2.	Leave One Out y Leave Two Out . . . . .	80
5.2.3.	Entrenamiento . . . . .	81
5.2.4.	Evaluación del sistema . . . . .	82
5.3.	Problema multiestímulo . . . . .	83
5.3.1.	Descripción del experimento . . . . .	83
5.3.2.	Adquisición y análisis de datos . . . . .	84
5.3.3.	Normalización y parcelación . . . . .	84
5.3.4.	Validación . . . . .	85
5.3.5.	Agregación . . . . .	85
5.3.6.	Análisis de Resultados . . . . .	86
5.4.	Diagnóstico de esquizofrenia . . . . .	98
5.4.1.	Adquisición y análisis de datos . . . . .	99
5.4.2.	Normalización y Parcelación . . . . .	99
5.4.3.	Tipos de Fuentes . . . . .	100
5.4.4.	Validación . . . . .	102
5.4.5.	Agregación . . . . .	102
5.4.6.	Análisis de Resultados . . . . .	104
<b>6.</b>	<b>Conclusiones y Líneas Futuras</b>	<b>117</b>
6.1.	Conclusiones . . . . .	117
6.2.	Líneas Futuras . . . . .	119
<b>7.</b>	<b>Presupuesto del proyecto</b>	<b>121</b>
	<b>APÉNDICES</b>	<b>125</b>
<b>A.</b>	<b>Errores de Validación en Estímulos</b>	<b>125</b>
<b>B.</b>	<b>Errores de Validación en Esquizofrenia</b>	<b>131</b>
<b>C.</b>	<b>Áreas de Brodmann</b>	<b>137</b>
<b>D.</b>	<b>Glosario</b>	<b>139</b>



# Lista de Figuras

1.1. Organización del proyecto . . . . .	23
2.1. Escáner Berkeley de RM . . . . .	27
2.2. Componentes en MR . . . . .	28
2.3. Orientación de los átomos en MR . . . . .	29
2.4. Movimiento precesional . . . . .	30
2.5. Curva exponencial de $T_1$ . . . . .	32
2.6. Curva exponencial de $T_2$ . . . . .	33
2.7. Free Induction Decay . . . . .	34
2.8. Tiempo de ECO y Repetición . . . . .	35
2.9. Transformación fMRI . . . . .	42
2.10. División del cerebro según los lóbulos . . . . .	54
2.11. Organización Funcional del cerebro . . . . .	54
2.12. Áreas de Brodmann . . . . .	55
3.1. SVM en el caso separable . . . . .	62
3.2. Hiperplanos de separación lineal para el caso no separable. . . . .	65
3.3. Penalización SVM Norma-1 . . . . .	70
4.1. Esquema propuesto para clasificación de imágenes fMRI . . . . .	73
4.2. Parcelación en áreas funcionales del cerebro. . . . .	74
5.1. Clasificador $SVM_l$ . . . . .	82

5.2. Esquema de test del dato $\mathbf{x}_{tst}$ . . . . .	83
5.3. Pesos de agregación en el estímulo visual . . . . .	88
5.4. Mapas de activación en el estímulo visual . . . . .	89
5.5. Pesos de agregación en el estímulo motor . . . . .	91
5.6. Mapas de activación en el estímulo motor . . . . .	92
5.7. Pesos de agregación en el estímulo cognitivo . . . . .	94
5.8. Mapas de activación en el estímulo cognitivo . . . . .	95
5.9. Pesos de agregación en el estímulo auditivo . . . . .	96
5.10. Mapas de activación en el estímulo auditivo . . . . .	97
5.11. Esquema de clasificación para datos multifuente de Fusión Tardía . . . . .	102
5.12. Pesos de agregación en ICA-Default . . . . .	105
5.13. Mapas de activación en ICA-Default . . . . .	106
5.14. Pesos de agregación en ICA-Task . . . . .	108
5.15. Mapas de activación en ICA-Task . . . . .	109
5.16. Pesos de agregación en Fusión Temprana . . . . .	111
5.17. Mapas de activación en Fusión Temprana . . . . .	112
5.18. Pesos de agregación en Fusión Tardía . . . . .	114
A.1. Errores de validación en el estímulo visual . . . . .	127
A.2. Errores de validación en el estímulo motor . . . . .	128
A.3. Errores de validación en el estímulo cognitivo . . . . .	129
A.4. Errores de validación en el estímulo auditivo . . . . .	130
B.1. Errores de validación en ICA-Task . . . . .	133
B.2. Errores de validación en ICA-Default . . . . .	134
B.3. Errores de validación en Fusión Temprana . . . . .	135
C.1. Nombre de las áreas de Brodmann . . . . .	137



# Lista de Tablas

2.1. Constantes giromagnéticas . . . . .	31
5.1. Adquisición mapas-t en estímulos . . . . .	84
5.2. Error de Test en el estímulo visual . . . . .	87
5.3. Error de Test en el estímulo motor . . . . .	90
5.4. Error de Test en el estímulo cognitivo . . . . .	93
5.5. Error de Test en el estímulo auditivo . . . . .	98
5.6. Test en estímulos con una máquina SVM . . . . .	98
5.7. Error de Test en ICA-Default . . . . .	107
5.8. Error de Test en ICA-Task . . . . .	110
5.9. Error de Test en Fusión Temprana . . . . .	113
5.10. Error de Test en Fusión Tardía . . . . .	115
5.11. Test en esquizofrenia con una máquina SVM . . . . .	115
7.1. Fases del Proyecto . . . . .	121
7.2. Costes de material . . . . .	122
7.3. Coste de personal . . . . .	122
7.4. Presupuesto . . . . .	122
A.1. Parámetros óptimos en el estímulo visual . . . . .	125
A.2. Parámetros óptimos en el estímulo motor . . . . .	126
A.3. Parámetros óptimos en el estímulo cognitivo . . . . .	126
A.4. Parámetros óptimos en el estímulo auditivo . . . . .	126

B.1. Parámetros óptimos en ICA-Task . . . . .	131
B.2. Parámetros óptimos en ICA-Default . . . . .	132
B.3. Parámetros óptimos en Fusión Temprana . . . . .	132
B.4. Parámetros óptimos en Fusión Tardía . . . . .	132
C.1. Áreas de Brodmann . . . . .	138

# Introducción

## 1.1. Motivación del proyecto

Uno de los campos en los que el procesamiento digital de imágenes está aportando una inestimable ayuda es en el análisis de imágenes médicas. Un problema importante en la detección de lesiones en imágenes médicas viene dado por la subjetividad con que el experto humano analiza dichas imágenes. En muchos casos, la experiencia del profesional encargado de interpretar la imagen, es un factor determinante en el diagnóstico final. Normalmente se requiere una curva de aprendizaje larga para que estos profesionales alcancen unos niveles altos de fiabilidad. Sin embargo, aún en los casos en los que el profesional tiene un grado elevado de experiencia, en muchos tipos de imágenes la detección de lesiones y, en consecuencia, la diagnosis, resulta una tarea complicada.

El estudio de la funcionalidad cerebral supone un avance importante en el desarrollo de la medicina. Se han hecho múltiples deducciones acerca de cuál es la organización funcional del cerebro o cómo medidas de respuestas evocadas son causadas. Aunque la idea de localización cerebral ha sido utilizada desde la antigüedad, tan solo en el último siglo y medio ha sido realmente aceptada. Las primeras aportaciones en introducir la idea de la localización de funciones en el cerebro fueron desarrolladas por clínicos como Broca y Wernicke [4]. John Hughlings Jackson (1835-1911), fue muy crítico con los aportes de Broca y Wernicke, negando la posibilidad de que se pudiesen encontrar localizaciones neurológicas específicas para cada función, y que cada una debía tener una amplia representación cerebral [10]. La mayor parte de la información

disponible del cerebro humano provenía de sujetos que habían sufrido heridas importantes en la cabeza, que sufrían varios trastornos mentales. Para determinar la extensión de los daños cerebrales y la naturaleza de la pérdida de funciones, era posible inferir qué regiones del cerebro eran responsables de dicha función. El Doctor Korbinian Brodmann descubrió que la corteza cerebral humana está estructurada siguiendo los mismos principios generales que en los demás mamíferos y en 1909 publicó una división de la corteza en 51 áreas [3].

Sin embargo, a día de hoy, la neuropsicología se vale de métodos experimentales, de la observación clínica, y se puede apoyar de los estudios de imágenes del cerebro y de las ciencias cognitivas para diseñar esquemas de funcionamiento y de rehabilitación de las funciones dañadas o perdidas, basados en las funciones preservadas. Gracias a la imagenología, se ha podido determinar que cuando se realiza una función, en el cerebro interactúan varias áreas entre sí. Además, se ha podido establecer que cuando un área cerebral no especializada, es dañada, otra área puede realizar un reemplazo parcial de sus funciones [2].

Las técnicas de Imagen por Resonancia Magnética funcional ("functional Magnetic Resonance Image", fMRI) del cerebro humano, permiten obtener secuencias temporales de imágenes que revelan los cambios de activación cerebral en respuesta a tareas sensoriales, motoras, cognitivas o emocionales. También permiten descubrir variabilidad en la actividad cerebral interindividual, por ejemplo, entre sujetos sanos y enfermos. Enfermedades como parkinson, demencia, alzheimer, esquizofrenia y la epilepsia son estudiadas para la búsqueda de cura o diagnóstico exacto.

Los métodos aplicados a estas tecnologías, son una aproximación novedosa para el campo de la medicina, que prometen detectar y caracterizar diferencias sutiles en patrones de activación entre diferentes tareas, lo que facilita la obtención de la información de interés para aumentar el conocimiento neuroanatómico y clínico del cerebro humano.

De este modo, en este proyecto se estudia, desde un punto de vista ingenieril y mediante aplicación de técnicas en el procesado de datos, contribuir en la determinación de cuáles son las áreas del cerebro humano responsables en tareas durante experimentos fMRI. Se evaluará el sistema propuesto en dos experimentos: un experimento de selección de áreas de interés en

estímulos visual, motor, cognitivo y auditivo y uno de estudio de las zonas que marquen variabilidad entre sujetos sanos y enfermos de esquizofrenia. El conocimiento, a día de hoy, de esta enfermedad es escaso. No es posible obtener un diagnóstico fiable de esquizofrenia, pues dicha valoración se basa en manifestaciones clínicas y la observación de impedimentos psico-sociales del paciente [11]. Por tanto, la posibilidad de clasificación basada en datos fMRI de individuos según tengan o no tengan esquizofrenia, es de enorme interés en la confirmación de diagnósticos psiquiátricos.

## 1.2. Objetivos

En el presente proyecto se estudia la aplicación de métodos de aprendizaje máquina, como son las Máquinas Vectores Soporte ("Support Vector Machine", SVM), para en un experimento de fMRI poder detectar la presencia de actividad cerebral en cada una de las áreas funcionales. Aunque estas técnicas SVM han sido aplicadas con éxito en problemas de clasificación y regresión, el objetivo en detección de activación no es alcanzar precisión en la predicción, sino seleccionar las zonas de activación asociadas a una determinada tarea.

El sistema propuesto busca resolver los inconvenientes derivados de los estudios de fMRI. La clasificación automática de patrones sigue siendo actualmente un reto debido a inconvenientes como la alta dimensionalidad de las mapas de fMRI (que contienen entre 10000 y 100000 vóxeles por imagen), los pocos datos disponibles en un experimento (del orden de decenas o, en el mejor de los casos, centenas), las diferencias entre los patrones de activación de diferentes individuos y la dependencia con los métodos de adquisición de las imágenes. Además, si se analizan datos procedentes de múltiples fuentes, la dimensionalidad de los datos se incrementa.

Por lo tanto, para construir un clasificador que alcance buena generalización es necesario reducir el número de dimensiones. La primera solución empleada por varios autores es la aplicación de un análisis de varianza (ANOVA) [21] descartando los vóxeles que se consideran sólo con ruido. Otra solución propuesta, es la reducción de la resolución como método de reducir el número de dimensiones. Sin embargo, reducir el número de dimensiones supone la utilización

de un filtro paso bajo, lo que podría llevar a una pérdida de la información que repercutiera en la clasificación del problema. El método de PCA ("Principal Component Analysis") también es usado con la misma finalidad [21]. Sin embargo, esta técnica requiere cálculos computacionalmente muy costosos, que hacen que sea inviable en implementaciones en tiempo real, además de que esta técnica sólo es precisa si el número total de datos es elevado, lo que no es normal que ocurra en estudios de clasificación fMRI.

La aproximación que se utiliza en este proyecto se basa en el hecho de que la información en el cerebro está dispersa. Únicamente unas áreas de éste contendrán información relevante para la clasificación de tareas. De este modo, se propone una segmentación de los mapas de activación fMRI en áreas funcionales ("Functional Area", FA). La estrategia de división de los mapas de activación debe ser elegida con especial atención, ya que la clasificación posterior depende de esto. En este trabajo, se segmentan los mapas de activación previo conocimiento de la parcelación neuroanatómica del cerebro en diferentes áreas funcionales, siguiendo una estructura basada en las áreas de Brodmann [3] o del atlas AAL ('Anatomical Automatic Labeling') [24].

Para la selección de las FAs relacionadas con la tarea de estudio, se seccionan los mapas de activación fMRI (véase ENTRADAS en la Figura 1.1) en áreas funcionales. La idea es aplicar a cada una de estos áreas un clasificador SVM no lineal que permita indicar si la tarea de estudio está o no presente. La salida final que da un diagnóstico global (estimulo o enfermedad presente o no) se obtiene por medio de la fusión de las salidas de los clasificadores individuales, a través de una serie de técnicas que se proponen en este proyecto, y que a su vez, permiten una selección de las áreas relevantes en la toma de decisión del diagnóstico (véase Figura 1.1).

### 1.3. Organización del proyecto

Como el mismo título indica, el proyecto consiste en el diseño de un sistema compuesto por diferentes métodos de aprendizaje máquina. La arquitectura de este sistema replica a las diferentes áreas funcionales del cerebro y empleando métodos dispersos, permite la localización de las áreas funcionales más relevantes en un problema de fMRI. Las prestaciones del sistema se evalúan

en dos tipos de problemas: (1) Selección de áreas de activación en estímulos visual, cognitivo, motor y auditivo; (2) Diagnóstico de esquizofrenia.

Podemos plantear la estructura de este proyecto como:

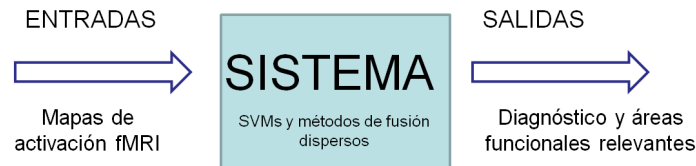


Figura 1.1: Organización del proyecto

De esta manera, se quiere indicar la necesidad de cada una de las partes del trabajo, como forma de entender el proyecto en su totalidad, de igual forma que para entender el funcionamiento de cualquier sistema, es necesario estudiar la naturaleza de las entradas, del sistema en sí mismo, y de las salidas que se obtienen.

Las *ENTRADAS* serán los mapas de activación fMRI. Así, en el Capítulo 2 se describe lo que es un experimento fMRI y qué técnicas se emplean para la creación de un mapa de activación. Se estudia que fMRI utiliza técnicas de MRI ("Magnetic Resonance Image", MRI) para detectar los cambios en diferentes regiones del cerebro en respuesta a determinadas tareas de activación. La técnica más conocida utiliza el contraste BOLD [20], del inglés "Blood-oxygen-level", o dependiente del nivel de oxígeno en la sangre. Para el análisis de los registros obtenidos durante la Resonancia Magnética ("Magnetic Resonance", MR), se requieren herramientas que permitan obtener resultados estadísticos sobre cerebros diferentes en tamaño, morfología y función [17]. Éstos son métodos de Mapeo de Estadísticos Paramétricos ("Statistical Parametric Mapping", SPM) [5] que aplican un procesado o tratamiento digital sobre las fMRIs. Tras la mejora de la señal, se produce un análisis estadístico para la búsqueda de efectos de interés. Rutinariamente, los análisis de fMRI se realizan mediante enfoques como el Modelo Lineal Generalizado ("General Linear Model", GLM) o Análisis de Componentes Independientes ("Independent Component Analysis", ICA).

Siguiendo la Figura 1.1, el bloque *SISTEMA* se refiere a la máquina de aprendizaje que evalúa

dichos datos fMRI. En el Capítulo 3 se describen los métodos de referencia, que son los algoritmos de aprendizaje máquina en los que se basa el sistema propuesto. Estos son: la Máquina de Vectores Soporte ("Support Vector Machine", SVM), la variante SVM con normalización 1 (SVM Norma 1), o el método de Mínimos Cuadrados ("Least Square", LS).

En el Capítulo 4 se hará uso de estas técnicas de aprendizaje máquina, para definir el sistema propuesto en este proyecto. Se trata de un algoritmo que analiza las relaciones no lineales de los vóxeles de un área funcional, combinando la información de estas áreas de manera lineal, asumiendo por tanto, que existe una relación no lineal entre vóxeles de un mismo área y lineal entre las distintas áreas. Este trabajo propone un algoritmo de aprendizaje máquina basado en núcleos compuestos capaz de superar los problemas expuestos en la Sección 1.2 mediante una segmentación de los datos de entrada en regiones que son analizadas independientemente. Además de reducir la dimensionalidad del problema, que hace posible el análisis de múltiples fuentes, el análisis en regiones divididas, permite medir la relevancia de cada una en la tarea de clasificación.

Finalizando, las *SALIDAS* de la Figura 1.1 abarcan los Capítulos 6 de Experimentos y 7 de Conclusiones y Líneas Futuras. Se mostrarán los resultados de los dos tipos de experimentos utilizados. En el primero, se trata de clasificar un estímulo sensorial, en una base de datos en la que se encuentran mezclados cuatro tipos de estímulos (visual, motor, cognitivo y auditivo). En el segundo caso, se busca diferenciar entre dos grupos de sujetos, controles y pacientes de esquizofrenia crónica. Se representan los resultados de las áreas seleccionados así como las tasas de error obtenidas por cada método analizado.

Por último, en el Capítulo 7 se muestra el presupuesto total del proyecto. Además, se adjuntan unos apéndices al final con resultados obtenidos durante el desarrollo de los experimentos o información que pueden facilitar la comprensión de esta memoria.



# Capítulo 2

## Estudios de imágenes fMR

### 2.1. Introducción

Con el descubrimiento de imágenes de resonancia magnética funcional ("functional Magnetic Resonance Images", fMRI) surgen nuevas propuestas en la investigación y estudio de la función cerebral, debido a que, actualmente, supone un método muy sensible en este campo. Constituye una revolución en el estudio de la actividad cerebral, no sólo por su resolución espacial, muy superior a la de las técnicas funcionales precedentes, ni por la facilidad y exactitud para fusionar las imágenes funcionales con las estructurales, sino porque se trata de una técnica inocua, característica fundamental cuando se trata de considerarlo como método de investigación [1]. La resonancia magnética funcional ("functional Magnetic Resonance", fMR) no solamente es útil para el estudio de la anatomía cerebral sino también para la detección de la funcionalidad de las áreas cerebrales.

En los estudios de fMR, un sujeto realiza una tarea pre-especificada durante la generación de la fMRI. Estas imágenes son interpretadas y analizadas usando técnicas de análisis de datos. Debido a que el modelo del cerebro es desconocido y el número de observaciones muy pequeño respecto a la elevada dimensión de los datos (cientos de miles), se trata de un problema extremadamente complejo.

En este Capítulo se estudia que fMRI utiliza técnicas de MRI ("Magnetic Resonance Image",

MRI) (Sección 2.2) para detectar los cambios que se producen en el flujo, volumen y oxigenación de la sangre en diferentes regiones del cerebro en respuesta a determinadas tareas de activación. La técnica más conocida utiliza el contraste BOLD [20], del inglés "Blood Oxygenation Level Dependent", o dependiente del nivel de oxígeno en la sangre, que se basa en las diferentes propiedades magnéticas de la sangre oxigenada frente a las de la sangre desoxigenada en las áreas corticales del cerebro (véase Sección 2.3).

Durante la adquisición de las imágenes existen dos estados, una condición de control y una experimental, de manera que el objetivo de estos estudios se basa en encontrar en qué zonas aparece una diferencia significativa entre la condición de control y de activación (Sección 2.4). Para el análisis de los registros obtenidos durante la Resonancia Magnética ("Magnetic Resonance", MR), se requieren herramientas que permitan obtener resultados estadísticos sobre cerebros diferentes en tamaño, morfología y función [17]. Existen métodos de cartografiado estadístico de las imágenes como es el caso de la herramienta de Mapeo de Estadísticos Paramétricos ("Statistical Parametric Mapping", SPM) (Sección 2.5). La señal de BOLD obtenida en MR es débil y ruidosa. La información de la señal se ve influenciada por otras señales relacionadas implicadas en el normal funcionamiento del cerebro o del cuerpo humano, incluso el propio ruido que produce el escáner de MR. Se aplica un procesamiento o tratamiento digital sobre las fMRIs que persigue una mejora de la calidad de las imágenes, minimizando las fuentes de error. Tras la mejora de la señal, se produce un análisis estadístico. Se analizan las imágenes vóxel (del inglés "volumetric pixel") a vóxel, buscando la existencia de efectos de interés a través de pruebas estadísticas. Esta técnica es de creciente uso para el análisis de neuroimágenes fMRI mediante técnicas de cuantificación estadística que permite el estudio de diversos procesos cerebrales, patológicos o cognitivos mediante el software SPM [5]. Rutinariamente, los análisis de fMRI se realizan mediante enfoques como el Modelo Lineal Generalizado ("General Linear Model", GLM), en el cual, cada vóxel es modelado independientemente de otros. Sin embargo, los datos fMRI son por naturaleza multivariantes, lo que conduce a la aplicación de otros enfoques que recojan esta característica [19]. Éste es el caso de técnicas de aprendizaje no supervisado, como el Análisis de Componentes Independientes ("Independent Component Analysis", ICA).

## 2.2. Resonancia Magnética Nuclear

Comúnmente se denomina MR al aparato con el que se obtienen imágenes basado en el fenómeno que le da nombre (véase Figura 2.1), resonancia magnética nuclear ("Nuclear Magnetic Resonance", NMR). Se trata de una técnica de diagnóstico surgida en 1946, cuyos creadores, los físicos Edward Purcell de la Universidad de Harvard y Felix Bloch de la Universidad de Stanford obtuvieron el Premio Nobel en 1952 [25].

Bloch y Purcell demostraron que al situar determinado tipo de núcleos en campos magnéticos



Figura 2.1: Escáner Berkeley de RM de 4T<sup>0</sup>

potentes, estos núcleos podían absorber energía de radiofrecuencia (Radio Frequency", RF) y posteriormente liberarla, también en forma de energía de RF, que podía ser captada por una antena. Denominaron a este fenómeno físico resonancia magnética nuclear y a la frecuencia se le denominó frecuencia de resonancia.

### 2.2.1. Componentes de un equipo de MR

Los componentes principales de un equipo de MR se pueden apreciar en la Figura 2.2 y son:

- Imán. Crea el campo magnético. Este es el componente básico de un sistema de imágenes por resonancia magnética.

- Sistema de radiofrecuencia. El sistema transmisor de RF es responsable de la generación y transmisión, por medio de una bobina transmisora (antena), de la energía de radiofrecuencia utilizada para excitar los protones.
- Sistema de adquisición de datos. Es el encargado de medir las señales y digitalizarlas para su procesamiento posterior.
- Ordenador para analizar las ondas y representar la imagen. Además permite controlar todas las funciones del escáner.
- Jaula de Faraday. El equipo de resonancia magnética se encuentra dentro de un cuarto forrado de cobre en su interior para evitar interferencias de ondas que pudieran llegar del exterior.

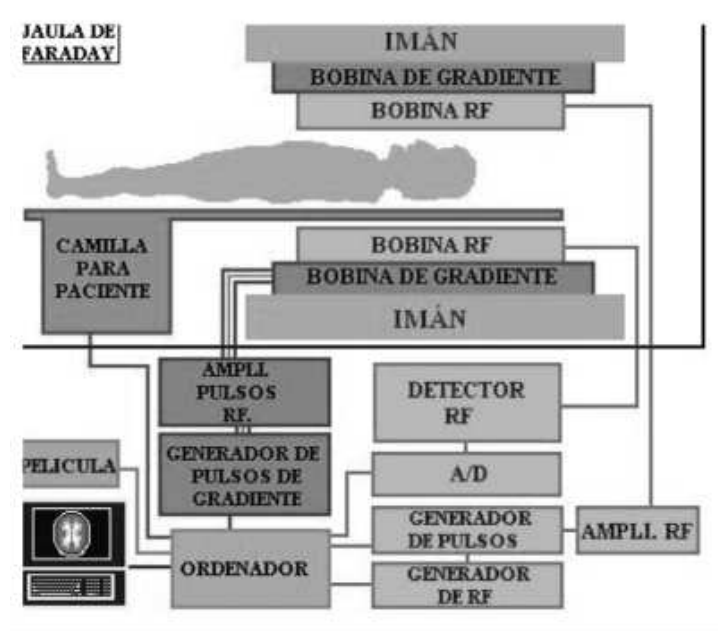


Figura 2.2: Esquema de los componentes de un sistema de MR.

### 2.2.2. Comportamiento magnético de los núcleos atómicos

La base de los estudios de MRI es el comportamiento de los núcleos de los átomos bajo la influencia de campos magnéticos. Una propiedad fundamental de los núcleos es que aquellos que tienen un número impar de protones o/y neutrones, tienen un momento angular (orbital e

intrínseco) y un momento magnético asociado, provocando que su espín sea distinto de cero. En caso contrario, los momentos magnéticos de una mitad se oponen a los de la otra anulándose, siendo el espín cero.

Normalmente, se escoge para el estudio el átomo de hidrógeno por ser el más abundante en el organismo, al constituir entre el 60 % y el 90 % de la estructura de los tejidos y ser el núcleo más fácil, técnicamente, de tratar con campos magnéticos. El núcleo de los átomos de hidrógeno está formado únicamente por un protón. Éste tiene un movimiento de giro alrededor de su eje (rotación), es decir, tiene un espín. Debido a que la carga positiva se mueve con el protón, éste genera una corriente eléctrica que va acompañada de un pequeño campo magnético, que hace que cada protón pueda ser visto como un imán.

En condiciones normales, los protones de los átomos de hidrógeno del cuerpo objeto de estudio están girando cada uno en una dirección. Sin embargo, al acercarse un campo magnético, una pequeña fracción de los núcleos vencerá la agitación térmica de los átomos y se orientará en dirección del campo magnético externo creando una magnetización paralela a ésta o en sentido contrario (antiparalela) (Véase Figura 2.3). Las fuerzas magnéticas en direcciones opuestas se cancelan unas con otras, pero al existir más protones orientados en sentido paralelo, el resultado final es la aparición de un nuevo vector de magnetización orientado en la dirección y sentido del campo externo.

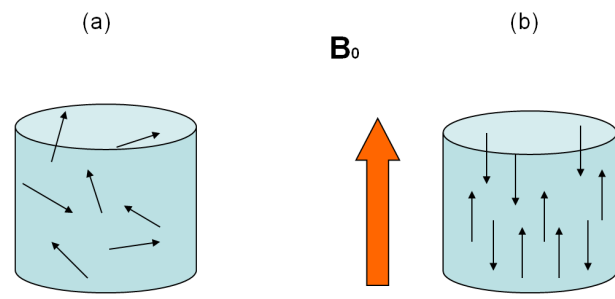


Figura 2.3: (a) Orientación de los átomos en condiciones normales. (b) Alineación de los átomos debido al campo externo.

El movimiento del espín alrededor del eje mayor del campo magnético externo se denomina

movimiento de precesión. La velocidad de la precesión depende principalmente de la intensidad del campo magnético. Cuanto mayor es el campo magnético, más rápida es la precesión de los momentos magnéticos alrededor de él (véase Figura 2.4) .

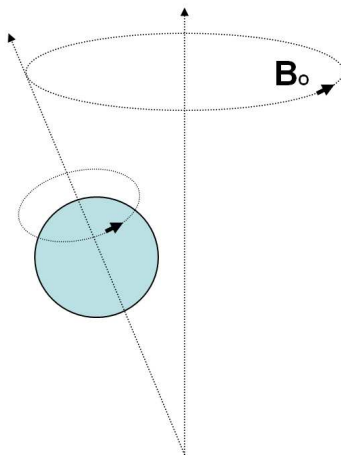


Figura 2.4: La interacción del campo  $B_0$  con los núcleos móviles con carga positiva hará que cada protón empiece a rotar con un movimiento precesional.

Cada elemento químico precesiona de una manera. Los elementos que tengan un número par de protones no precesionan, el hidrógeno es el que más deprisa precesiona, y otros (como, por ejemplo, el fósforo) lo hacen con menos entusiasmo. La frecuencia de giro de esta precesión se denomina *frecuencia de Larmor* y viene dado por:

$$w_0 = \gamma B_0 \quad (2.1)$$

donde  $w_0$  es la frecuencia de precesión,  $\gamma$  es el radio giromagnético que varía para los diferentes materiales (véase Cuadro 2.2.2), y  $B_0$ , la fuerza del campo magnético externo.

Esta relación matemática es fundamental para las técnicas de imágenes y de espectroscopia NMR. Establece que si un conjunto de núcleos de diferente naturaleza, determinados por sus valores de  $\gamma$ , es colocado en presencia de un campo magnético, absorberán energía en diferentes frecuencias, dando un espectro de absorción con varios picos, correspondiente a cada una de las frecuencias, situadas en la banda de radiofrecuencia.

Núcleo	Constante giromagnética
$^1\text{H}$	42,58
$^{19}\text{F}$	40,05
$^{31}\text{P}$	17,24
$^{23}\text{Na}$	11,26
$^{13}\text{C}$	10,71

Tabla 2.1: Constantes giromagnéticas

### 2.2.3. Fenómeno de Resonancia Magnética.

Al aplicar una señal de RF a la frecuencia de Larmor de un tipo de átomos, estos, que se encontraban precesionando pasan inmediatamente a absorber energía de la onda electromagnética de forma rápida y eficaz, mientras que el resto de los átomos no la absorben o lo hacen lentamente.

Los protones resonantes cambian la dirección de su precesión hacia la perpendicular del campo magnético principal, es decir, la magnetización longitudinal (la paralela al campo principal) disminuye y aparece una magnetización transversal. Dependiendo del pulso de RF aplicado, la magnetización longitudinal puede llegar incluso a desaparecer (pulso de  $90^\circ$ ), mientras que un pulso de  $180^\circ$  provoca la reaparición de un vector longitudinal en la dirección opuesta al campo principal.

Cada volumen de tejido del organismo, denominado vóxel, tiene una densidad específica de núcleos de hidrógeno. Cada uno de estos volúmenes se denomina vóxel. Cuando los núcleos de hidrógeno de un determinado vóxel son sometidos a un campo magnético y absorben energía de radiofrecuencia entran en resonancia. Cada vóxel resonará de forma diferente a los otros vóxeles, debido a las diferencias de densidades de hidrógeno ( $H^+$ ), y un mismo vóxel resonará de manera distinta según la secuencia de pulso al que sea sometido.

### 2.2.4. Fenómeno de Relajación

Cuando la ráfaga de pulsos de radiofrecuencia cesa, los protones emiten la energía recibida a la frecuencia de resonancia y vuelven a su posición inicial, precesionando alrededor del campo principal. Así, la magnetización longitudinal aumenta de nuevo (relajación longitudinal, que se describe por el tiempo de relajación longitudinal,  $T_1$ ) y la magnetización transversal disminuye y desaparece (relajación transversal, que se describe por el tiempo de relajación transversal,  $T_2$ ).

- **Relajación longitudinal.** Describe el tiempo que tarda la magnetización longitudinal en recuperar el 63 % de su estado de equilibrio, es decir, el retorno al equilibrio termodinámico, en la dirección y sentido inicial. Para esto, el sistema de espines debe liberarse del exceso de energía recibida, normalmente en la forma de energía cinética, del campo de radiofrecuencia. Por tanto, la constante  $T_1$  describe cuán rápido se alinea la magnetización con el campo magnético después del pulso de excitación. El valor de  $T_1$  depende de la composición del tejido, de la estructura y el ambiente (véase Figura 2.5).

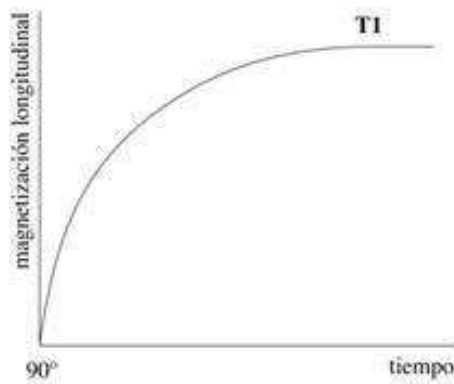


Figura 2.5: Curva exponencial de  $T_1$

- **Relajación transversal.** El tiempo de relajación transversal  $T_2$  (véase Figura 2.6) es el tiempo que tarda la magnetización transversal en descender en un 63 % de su fuerza máxima. La relajación  $T_2$  se produce cuando los protones se desfasan debido a dos causas: las no homogeneidades del campo magnético externo y las no homogeneidades de los campos magnéticos locales de los propios tejidos.



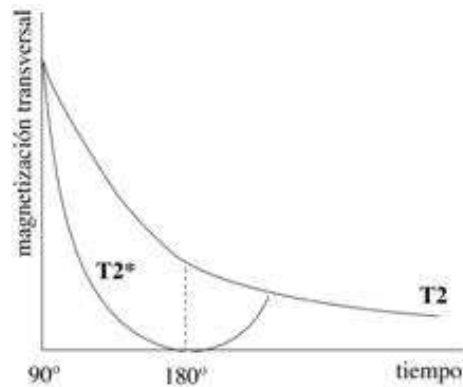


Figura 2.6: Curva exponencial de  $T_2$

Las relajaciones  $T_1$  y  $T_2$  son características de un determinado tejido. El  $T_1$  es aproximadamente de dos a diez veces más largo que el  $T_2$ . En los tejidos biológicos  $T_1$  es aproximadamente de 100 a 2000ms y el  $T_2$  de unos 20 a 300ms. El agua o líquidos tienen un  $T_1$  y un  $T_2$  largos; la grasa tiene un  $T_1$  corto y un  $T_2$  más corto que el agua. Los tejidos enfermos tienen a menudo mayor contenido de agua que los tejidos normales de alrededor.

### 2.2.5. Resonancia frente a Relajación

Al finalizar los pulsos de excitación, los núcleos no solo sienten el campo externo, también sienten los campos locales asociados a las propiedades magnéticas de los núcleos vecinos de forma que van adquiriendo frecuencias de precesión ligeramente diferentes lo que provoca la pérdida de fase de estas componentes en el plano transversal. Esto induce una pérdida de señal llamada "Free Induction Decay", FID (ver Figura 2.7). Esta decadencia (llamada  $T_2^*$ ) refleja el efecto de las interacciones entre los espines nucleares. Este tiempo es del orden de microsegundos en materiales sólidos y de segundos en los líquidos, teniendo valores intermedios en los materiales biológicos.

### 2.2.6. Pulsos de radiofrecuencia

Los pulsos de radiofrecuencia (RF) se diferencian por la cantidad de energía que transfieren a los protones, es decir, por el grado de relajación provocado. Así, los pulsos se definen por la capacidad de desviar los protones desde su posición inicial, medida en ángulos.

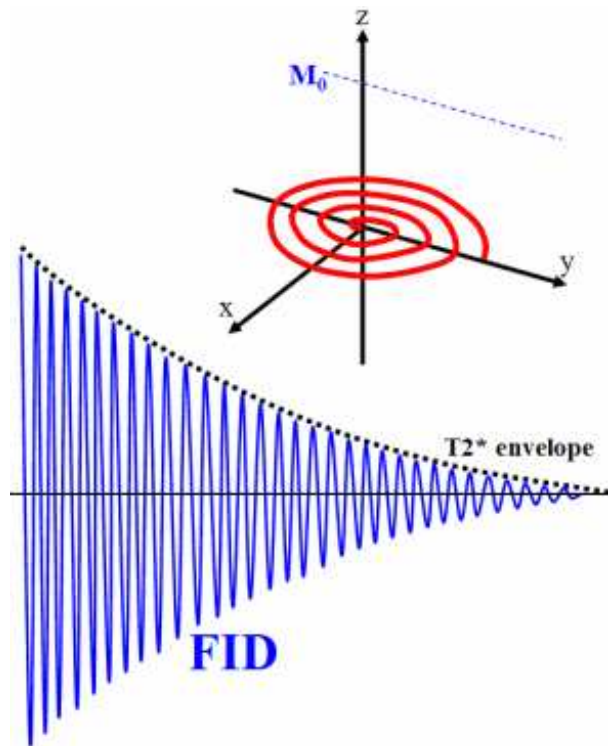


Figura 2.7: Free Induction Decay

Una secuencia en RF consta, generalmente, de varios pulsos de radiofrecuencia que además pueden ser diferentes entre sí. La diferencia entre unas secuencias y otras depende del tipo de pulsos de radiofrecuencia utilizados y del tiempo que hay entre ellos. Estos parámetros son, el tiempo de eco, ( $T_E$ ), que corresponde al tiempo que pasa desde que se envía el pulso hasta que se recibe la señal, y el tiempo de repetición, ( $T_R$ ), que se refiere al intervalo existente entre pulsos sucesivos de RF. Al combinar estas variables se obtienen secuencias cuyo resultado es diferenciar los tejidos según su  $T_1$  (imágenes potenciadas en  $T_1$ ), según su  $T_2$  (imágenes potenciadas en  $T_2$ ) o potenciar la imagen de tejidos con alta densidad de protones (Figura 2.8).

- **Imagen potenciada en  $T_2$**  ( $T_R$  y  $T_E$  largos). Está relacionada con la frecuencia con que los núcleos en relajación liberan su exceso energético dentro de un campo magnético. En el agua libre, los núcleos de hidrógeno, al estar prácticamente aislados, perciben el mismo campo magnético (relajación sincrónica o coherente igual a señal hiperintensa),

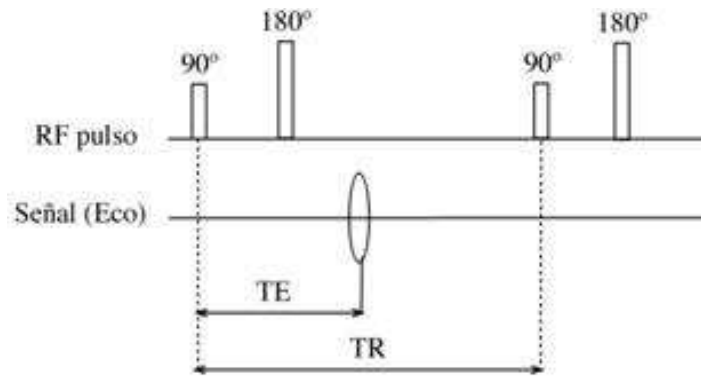


Figura 2.8: TE: tiempo de eco. TR: tiempo de repetición.

mientras que en los diferentes tejidos, los núcleos de hidrógeno perciben campos magnéticos distintos debido a que están rodeados de electrones de varios tipos (relajación asincrónica o incoherente igual a señal hipointensa). En una imagen potenciada  $T_2$ , el agua libre aparece hiperintensa. Por lo general toda patología comporta un aumento de agua libre y por tanto se detecta en  $T_2$  como una señal hiperintensa. Su imagen es directamente proporcional a la frecuencia con que los núcleos de hidrógeno liberan su energía [9].

- **Imagen potenciada en  $T_1$**  ( $T_R$  y  $T_E$  cortos): Está relacionada con la mayor o menor facilidad que tienen los núcleos de hidrógeno de liberar energía. El hidrógeno en una molécula de grasa tiene facilidad para liberar energía ( $T_1$  corto), mientras que el hidrógeno en una molécula de agua tiene dificultad en liberar energía ( $T_1$  largo). Una imagen está potenciada  $T_1$  cuando la grasa aparece hiperintensa y los líquidos aparecen hipointensos. Su imagen es directamente proporcional a la liberación de energía de los núcleos de hidrógeno. En definitiva, habrá mayor contraste entre los tejidos [9].
- **Imagen potenciada en densidad protónica** ( $T_R$  largo y  $T_E$  corto): La escala de intensidades en la imagen es proporcional a la densidad de núcleos de hidrógeno. Hay que recalcar que no es densidad absoluta de tejido, sino densidad de núcleos de  $H^+$ , que provienen básicamente del agua y de los tejidos grasos (los cuales se verán hiperintensos). Su imagen es directamente proporcional a la densidad de núcleos de hidrógeno [9].

### 2.2.7. Secuencias de pulsos

A continuación se explicarán las secuencias de pulsos más importantes.

- **Secuencia espín-eco.** Elimina las in-homogeneidades constantes del campo magnético, lo que permite disponer del verdadero valor de  $T_2$  (en vez de  $T_2^*$  suma del efecto de la precesión y la relajación en la curva FID). La secuencia espín-eco es una de las más utilizadas en MR y consta de un pulso de  $90^\circ$  y otro de  $180^\circ$  que produce el eco. La intensidad de la señal decae muy rápidamente si no se utiliza el pulso de  $180^\circ$ . Sin este pulso es imposible decir si la disminución en la intensidad de la señal es debida a las propiedades inherentes del tejido o a las influencias externas (in-homogeneidades del campo magnético). Éstas son neutralizadas con un pulso  $180^\circ$ . La secuencia se repite varias veces hasta conseguir la información correspondiente a la imagen. Podemos modificar los parámetros  $T_E$  y  $T_R$  para obtener imágenes potenciadas en densidad protónica,  $T_1$  o  $T_2$  como se ha explicado anteriormente.
- **Secuencias de pulso saturación recuperación y saturación parcial.** Son prácticamente iguales porque solo utilizan pulsos de  $90^\circ$  y se diferencian en el  $T_R$ . En la secuencia de saturación recuperación, hay un  $T_R$  largo por lo que los protones tienen tiempo de relajarse antes del siguiente pulso y por tanto la señal es influida por la densidad protónica, es decir, la señal a su máxima intensidad es directamente proporcional al número de protones en precesión, mientras que en saturación parcial, con  $T_R$  corto, los vectores de magnetización longitudinal de los vóxeles no se han recuperado por completo (no se han relajado), por tanto este tipo de secuencia dará lugar a una imagen que mostrará las diferencias en  $T_1$  entre vóxeles (imagen potenciada en  $T_1$ ).
- **Secuencia de pulso inversión recuperación.** Consta de una serie de pulsos de  $180^\circ$  seguidos cada uno de ellos por un pulso de  $90^\circ$  que se aplica después del tiempo de inversión ( $T_1$ ). La imagen obtenida es fuertemente potenciada en  $T_1$ .
- **Secuencias rápidas.** Dentro de éstas, la más conocida es la secuencia eco de gradiente, que consiste en aplicar durante un tiempo muy pequeño un gradiente de desfase que hace que los espines de los protones precesen desfasados. Inmediatamente después se aplica un gradiente de refase que compensa los desfases provocados por el primer gradiente, cuando

los desfases se anulan se recoge la señal eco de gradiente. La utilización de ecos de gradiente asociados a ángulos de excitación reducidos (por ejemplo 10-35°) permite disminuir el  $T_R$  muy por debajo de  $T_1$  sin pérdida de señal.

### 2.2.8. Gradientes en Resonancia Magnética

Por último, existen unos imanes secundarios variables, que se denominan **bobinas gradientes**. Éstas son tres, y consisten en bobinas de cobre (electroimanes) que crean un campo magnético secundario en cada una de las tres direcciones del espacio. Son mucho más pequeños que el campo magnético constante principal. Estos campos tienen dos propiedades esenciales. En primer lugar, como su nombre indica, son gradientes, es decir, se produce una variación de la magnitud del campo a lo largo de una distancia. En segundo lugar, estos gradientes se encienden y apagan muchas veces durante una secuencia, generando ligeras diferencias en el campo magnético principal, lo que provoca que los protones en cada punto del espacio precesionen con ligeras diferencias ya que la frecuencia de Larmor es diferente para distintas regiones del cuerpo, que parece que está cortado en *rodajas* o capas, estas diferencias codificadas en el espacio, permiten obtener imágenes anatómicas en el plano seleccionado.

## 2.3. Resonancia Magnética Funcional (fMR)

Las imágenes de activación funcional son donde se pueden apreciar las zonas cerebrales que se activan al realizar una acción o percibir un estímulo. La fMR es una nueva técnica o modalidad dentro de MR, que mide la respuesta hemodinámica (cambios en el flujo sanguíneo) relacionada a la actividad neuronal del cerebro o médula espinal del ser humano u otros animales [9].

La técnica de fMR se asienta en el acoplamiento vascular, que consiste en que toda neurona necesita nutrientes para funcionar, y dada su incapacidad para almacenar contenidos energéticos, la actividad del cerebro depende del flujo vascular que le entrega esos nutrientes (glucosa, oxígeno, vitaminas, aminoácidos y ácidos grasos). Así, el incremento regional de la actividad neuronal está asociado a un incremento local del metabolismo y perfusión cerebral.

Uno de los puntos más importantes en fMR reside en el hecho de que la función cerebral está

especialmente segregada. Las imágenes obtenidas mediante fMR permiten visualizar las áreas cerebrales funcionales en la realización de una tarea específica.

Existen varios métodos, que permiten en fMR, determinar el incremento del riego sanguíneo acoplado a una mayor activación neuronal. El más usado en esta técnica se basa en el cambio de la señal de BOLD, "Blood Oxygenation Level Dependent". Éste utiliza los principios generales que relacionan la actividad neuronal con el metabolismo y el flujo sanguíneo, permitiendo la evaluación funcional de las diferentes regiones responsables de la sensibilidad, motricidad, cognición y procesos afectivos en cerebros normales y patológicos. Su aplicación ha resultado útil para definir la localización anatómica de una estructura cortical a partir de su identificación funcional, definir la distancia entre una determinada función y lesión que va a ser tratada e identificar los efectos de la lesión en la representación cortical de la función.

El uso de MRI para el mapeado de la activación neuronal mediante la técnica de BOLD fue por primera vez publicado en 1990 por Seiji Ogawa et al. [26] y Kwong en 1992 [18]. Sin embargo, el primer estudio fMRI que tuvo éxito se debe a John W. Belliveau en 1991 [18].

### 2.3.1. Bases neurofisiológicas de fMR

El comportamiento del cerebro se basa en un intercambio de estímulos eléctricos. La glucosa, así como el oxígeno y otras sustancias contenidas en la sangre, son enviadas a las neuronas activas metabólicamente vía perfusión sanguínea a través de los lechos capilares, produciéndose un incremento del flujo regional cerebral. Así, los cambios en el flujo cerebral regional, los cambios en el volumen sanguíneo cerebral y el consumo de glucosa o de oxígeno son parámetros indirectos que reflejan la actividad cerebral [20].

Si el estímulo es duradero, inicialmente se detecta un incremento del consumo de glucosa y oxígeno, que provoca un aumento de flujo regional cerebral para compensar ese requerimiento. Para mantener la constante entre el consumo de glucosa y de oxígeno, se producirá un incremento en la densidad capilar y, por lo tanto, un aumento del volumen cerebral total. Por otra parte, en un estímulo de corta duración, debido a que en un periodo corto no se puede incrementar la densidad capilar, se produce un incremento de la velocidad del flujo sanguíneo. Éste se provoca

mediante cambios en el diámetro capilar.

El aumento desproporcionado del flujo regional cerebral en relación con el consumo de oxígeno, provocará un incremento de sangre oxigenada regional. Esto constituye la base de los estudios de fMR con técnica de contraste dependiente del nivel de oxígeno en sangre (BOLD) que utilizará los cambios paramagnéticos provocados por la hemoglobina desoxigenada como contraste interno.

No obstante, que exista una mayor demanda energética, el consumo de oxígeno permanece más o menos constante, con un aumento de la oferta. Es decir, el aumento desproporcionado del flujo regional cerebral en relación con el consumo de oxígeno provocará un incremento de sangre oxigenada durante la actividad cerebral. La proteína encargada de transportar el oxígeno en la sangre es la hemoglobina. Ésta tiene propiedades magnéticas dependiendo si va ligada a oxígeno (oxihemoglobina, Hb) que es diamagnética o no va ligada al oxígeno (deoxihemoglobina, dHb) que es paramagnética. Estas son las propiedades que explicarán el funcionamiento de la señal en las imágenes de fMR.

Por lo tanto, podemos decir que la activación cerebral supone un aumento del flujo regional cerebral desproporcionado al consumo de oxígeno, provocando que la hemoglobina deoxigenada (dHb) decrezca.

### 2.3.2. Efecto BOLD (Blood Oxygen Level Dependent)

Como ya se ha dicho anteriormente, la técnica de fMR más utilizada es la que emplea el efecto BOLD. Este método se encarga de identificar el área cerebral activada, por medio del contraste que se obtiene de la hemoglobina oxigenada [20].

Cuando la actividad neuronal aumenta en una región cerebral, se produce pequeños aumentos de señal MR debido a los cambios de oxigenación de la sangre descritos en el apartado anterior. El efecto BOLD se encuentra marcado por las imágenes de gradiente de eco, que se dan por un incremento del valor  $T_2^*$ , relacionado con el efecto de las interacciones entre los espines nucleares, como se vió en la Sección 2.2.5.

Podemos explicar dicho fenómeno respecto a dos razones:

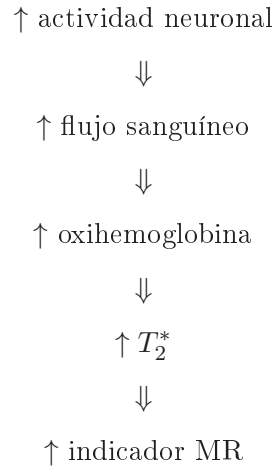
- **Razón fisiológica.** Se debe a que la actividad del cerebro produce un descenso en la concentración local de deoxihemoglobina con el consiguiente incremento en la señal de MR, como consecuencia a un descenso de la extracción local de oxígeno producido por la actividad cerebral. Las neuronas sanas existen en un estado lejos del equilibrio termodinámico, así estos potenciales de acción y neurotransmisores se ponen en marcha sin la necesidad de administrar una energía adicional. Esto es, las señales neuronales dependen de un proceso termodinámico. Pero después de la actividad sináptica, los gradientes iónicos deben ser restaurados para el siguiente evento. Este estado de recuperación requiere una energía del metabolismo.

Como se comentaba anteriormente, la hemoglobina tiene propiedades magnéticas diferentes dependiendo si va ligada al oxígeno o no. Este efecto se debe a la susceptibilidad magnética que presenta los diferentes estados de la hemoglobina. Al ser la oxihemoglobina diamagnética, resulta insensible a la resonancia magnética, sin embargo, la deoxihemoglobina es paramagnética, dicho de otra forma, la dHb presenta una susceptibilidad del 20 % mayor que la Hb. Así, el campo magnético aplicado durante la resonancia magnética se verá distorsionado, creando irregularidades y cambiando la fase de giro de los protones causados por la susceptibilidad magnética en función de las propiedades de la sangre.

De esta forma, la presencia de la deoxihemoglobina en la sangre provoca alteraciones en el campo magnético local y permite una caída más rápida de la señal acortando el  $T_2^*$  que describimos en el apartado de Resonancia Magnética en la Sección 2.2. Cuanta más deoxihemoglobina exista, más rápida será la caída de la señal y menor la de la señal detectada. A la inversa, más oxihemoglobina provoca una caída de la señal más lenta. El  $T_2^*$  local utilizado como un contraste de MR se determina por la proporción entre la deoxihemoglobina y oxihemoglobina dentro de un área particular del cerebro.

Resumiendo, dado las bases neurofisiológicas mostradas en el apartado anterior, una activación cerebral provocaría un aumento de flujo sanguíneo con alta concentración de sangre oxigenada para renovar el efecto de consumo de nutrientes de las neuronas. De esta manera, la concentración de dHb en capilares, vénulas y venas decrece, lo que conduce a un aumento relativo del  $T_2^*$  en esa región y por lo tanto, la señal de MR de los protones se incrementa.





- **Razón biofísica.** Consistente en que la deoxihemoglobina produce gradientes de campo magnético alrededor y a través de los vasos sanguíneos, que hace que decrezca la señal MR. Como ya se ha mencionado, la deoxihemoglobina altera la susceptibilidad magnética de la sangre. Se podría decir, que ésta susceptibilidad magnética varía de forma lineal con la oxigenación. Un vóxel de una imagen en el cerebro contiene sangre en las arterias, en los capilares y en las venas. La sangre venosa sufre mayor cambio en la susceptibilidad magnética, pero la sangre capilar también está afectada. La presencia de dHb crea gradientes de campo magnético alrededor de los glóbulos rojos y en el tejido entorno a los vasos sanguíneos. Este gradiente de campo reduce  $T_2^*$  y reduce la señal MR hasta el reposo si no hay deoxihemoglobina presente. Por activación del cerebro, los capilares y las venas de la sangre están más oxigenados y tienen menos deoxihemoglobina presente en el vóxel. Con menos deoxihemoglobina, la susceptibilidad de la sangre es más cerrada que la de alrededor del tejido, y el gradiente de campo se reduce,  $T_2^*$  se hace más grande, y la señal medida aumenta.

La variabilidad de la intensidad de la señal de fMR, se debe a que los cambios de la oxigenación sanguínea pueden provocar alteraciones en el parámetro de la caída del  $T_2^*$ . Esto hace que dependiendo de la concentración de oxigenación local en los vasos sanguíneos de una región cerebral, obtengamos una señal que se visualiza en fMR. Esta señal es una medida relativa que se muestra negativamente relacionada con la cantidad de deoxihemoglobina.

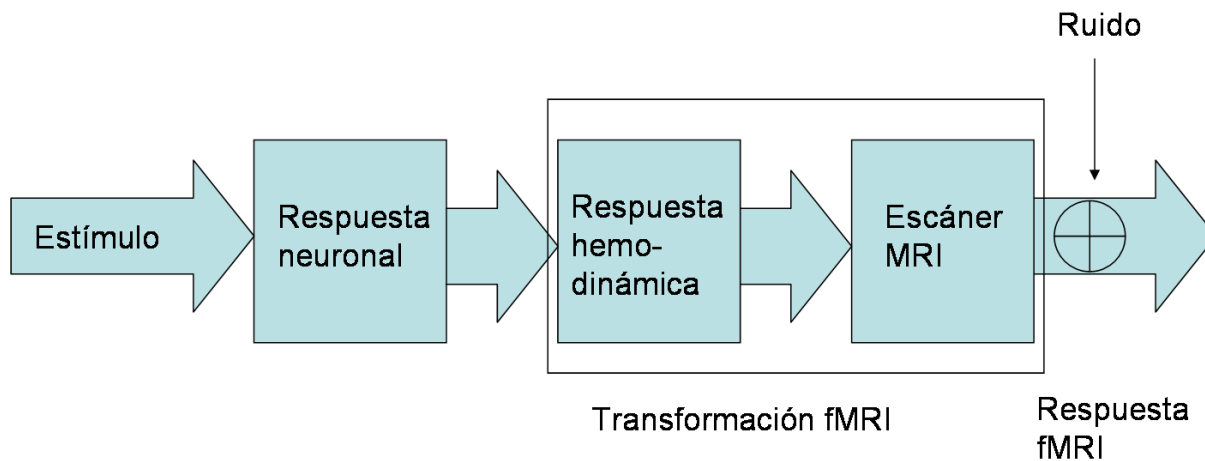


Figura 2.9: Transformación fMRI

## 2.4. Estudios fMR: localización funcional

Un aspecto fundamental en los estudios con fMRI es el diseño de los experimentos. Se busca hacer un diseño adecuado del experimento, que permita el conocimiento preciso de la actividad cerebral y sus partes constituyentes. El objetivo del diseño será doble, por un lado, determinar si un área está activa o no, y por otro, estimar el cambio de esa actividad a lo largo del tiempo. Las tareas que realiza una persona en el aparato de resonancia lo denominamos *protocolo*. Cada uno de los protocolos está relacionado con la identificación de una función. Los estudios de fMRI se basan en la comparación de diferentes tareas o condiciones. En el diseño, los ensayos se agrupan en bloques de reposo y en bloques con la tarea de interés.

### 2.4.1. Tipos de diseño: clasificación

El bloque diseñado para evocar un proceso específico es el que se denomina *experimental* o *de interés*. Este bloque se alternará con los bloques de *control* que estarán diseñados para que evoquen todos los procesos presentes en los bloques de actividad excepto el proceso de interés. Así, las diferencias en la actividad neuronal provocadas por las dos condiciones serán atribuibles al proceso objeto de estudio.

### 2.4.2. Modos de presentación de estímulos

A continuación describimos diferentes modos de presentación de los estímulos. El procedimiento de evaluación en fMR parte de unos diseños establecidos: el diseño de bloques (del inglés "box car design") y el diseño de activación asociada a evento (.event-related design") [17].

#### Diseños de bloques

Este diseño es una herencia de los estudios PET ("Positron Emission Tomography"), que consisten en la realización ensayos de una misma tarea, con periodos de activación y de control, de forma repetida en fases alternas.

1. Bloques de reposo. El sujeto no realiza ninguna tarea.
2. Bloques de activación. Implican la realización de una tarea.

El diseño de bloques implica una resta o sustracción de la actividad encontrada en el período de activación y en el de reposo. El análisis básico muestra las áreas que presentan una diferencia de actuación significativa estadísticamente entre las dos condiciones. Los bloques de cada secuencia se repiten de forma alternativa o aleatoria durante el experimento. Los diseños de bloques son de gran interés cuando el objetivo del experimento es la detección de la activación, y permiten profundizar en la localización de actividad ligada a la diferencia entre las tareas presentadas.

#### Parámetros de un diseño de bloques

- Duración de los bloques. Algunos autores han señalado que la duración óptima para obtener una potencia de contraste máxima se encuentra entre los 14 y 20 s. Así, también es posible emplear bloques más largos que permiten estabilidad de respuestas sostenidas en el tiempo.
- Periodicidad de los bloques. Este parámetro es importante, ya que puede incrementar la varianza de los datos.
- Duración del estímulo. En los diseños de bloques hay que maximizar el tiempo en el que estímulo está presente y minimizar el intervalo entre estímulos. Sin embargo, algunos estudios recientes señalan que el diseño ideal debe incluir un intervalo entre estímulos variables,

ya que aumenta la calidad de los resultados obtenidos y reduce la varianza asociada a otros eventos.

- Número de bloques. A mayor número de bloques, mayor será la potencia de contraste. Por el contrario, esto implicará un aumento de la duración del estudio y los efectos negativos que ello conlleva. En este caso, se mejora la calidad estadística del estudio a costa de su validez psicológica. Por el contrario, un diseño con pocos bloques es más sensible a la deriva o inestabilidad de la señal de la MR.
- Número de condiciones. Se recomienda que éstas sean las menos posibles

### Diseños ligados a eventos

En estos diseños se presentan menos estímulos, registrándose la respuesta funcional para cada uno de los estímulos durante un tiempo. Los diseños de evento se basan en las propiedades temporales del efecto BOLD.

Consiste en aplicar la técnica de detección de respuestas a ensayos individuales, de una forma más o menos análoga a los estudios con potenciales evocados relacionados con eventos registrados mediante electroencefalograma. Eso permite la adquisición de imágenes durante los cambios transitorios asociados a eventos cognitivos, sensoriales o motores individuales, posibilitando la caracterización de subetapas implicadas en los diferentes procesos.

Los diseños fMR-ER registran las respuestas ante eventos discretos y únicos y cada ensayo puede estar formado simplemente por un estímulo. Esto permite al investigador seleccionar si desea caracterizar la respuesta BOLD en función de los distintos tipos de ensayo, o en una clasificación a posteriori de los ensayos de acuerdo con las respuestas del participante.

#### 2.4.3. Desarrollo del experimento

Para llevar a cabo el experimento se llevan a cabo 3 fases.

1. Preparación del sujeto para el estudio. El objetivo es que, en el momento de realizar el registro, haya sido controlado el mayor número de variables extrañas que puedan interferir el estudio, además de asegurar la validez de los estímulos.

2. Presentación de estímulos. Para lo cual se requiere disponer de una tecnología y material que interfiera en mínima medida con la resonancia magnética.
3. Registro de respuestas

## 2.5. Obtención de mapas de activación

### 2.5.1. Introducción

Las fMRIs no requieren de herramientas específicas para el análisis y la cuantificación estadística en su utilización clínica habitual, sin embargo, en aplicaciones de investigación como en los casos que se estudian en este proyecto, se emplean complejos diseños experimentales de varios sujetos, para cuyo análisis se requieren herramientas más complejas que permitan obtener resultados estadísticos sobre cerebros diferentes en tamaño, morfología y función [17].

El preprocesado de imágenes consiste en localizar, en presencia de ruido, las regiones del cerebro donde hay activación. Como ya se ha explicado, se adquieren un gran número de imágenes en dos estados: una condición de control y una condición experimental. De esta forma, se busca en qué zonas aparece una diferencia significativa entre la condición de activación y la condición de control.

El procesado o tratamiento digital que se aplica sobre las fMRIs persigue la mejora de la calidad de las imágenes, minimizando las fuentes de error que podrían sesgar el análisis estadístico de la imagen. La señal de BOLD obtenida en MR es débil y ruidosa. La información de la señal se ve influenciada por otras señales relacionadas implicadas en el normal funcionamiento del cerebro o del cuerpo humano, incluso el propio ruido que produce el escáner de MR. Tras la mejora de la señal, se produce un análisis estadístico que requiere varios niveles de estudio: nivel de sujeto, nivel de grupo, nivel de análisis.

Existen métodos de cartografiado estadístico de las imágenes como es el caso de la herramienta de mapeo de estadísticos paramétricos ("Statistical Parametric Mapping", SPM). Analizan las imágenes voxel a voxel, buscando la existencia de efectos de interés a través de pruebas estadís-

ticas. Esta técnica es de creciente uso para el análisis de neuroimágenes fMRI mediante técnicas de cuantificación estadística que permite el estudio de diversos procesos cerebrales, patológicos o cognitivos mediante el software SPM [5].

### 2.5.2. Mapeado Estadístico Paramétrico (SPM)

La finalidad de este proceso es la realización de mapas de estadísticos paramétricos para la búsqueda de efectos de interés presentes en imágenes funcionales [15]. Estos mapas son imágenes cuyos vóxeles representan valores distribuidos de acuerdo con una función de densidad de probabilidad conocida. Ésta puede ser una *t* de Student o una distribución *F* (mapas *t* o *F*), distribuidos en torno a una hipótesis nula.

El modelo de datos de un experimento fMRI se basa en dos señales  $\mathbf{X}$  e  $\mathbf{Y}$ . Se obtienen  $N$  bloques de BOLD, es decir,  $N$  imágenes tridimensionales que indican la variación de oxigenación en el cerebro. Estas imágenes se almacenan a efectos de su representación visual en matrices tridimensionales con una ordenación siguiendo los tres ejes del espacio de la imagen. Sin embargo, a efectos de procesamiento de la señal, los valores de estas matrices (vóxeles) se distribuyen de forma arbitraria en vectores  $\mathbf{y}[n]$  de dimensión  $M$ , con  $0 \leq n \leq M$ . La concatenación en columna de todos estos vectores, constituye la matriz de respuesta hemodinámica  $\mathbf{Y}$ , con dimensiones  $N \times M$ . Mientras,  $\mathbf{X}$  se corresponde con cada una de las  $L$  señales obtenidas a partir de los estímulos inducidos. Éstas se filtran mediante un filtro gaussiano que aproxima la respuesta hemodinámica del cerebro a la actividad o estímulo en cuestión. El conjunto de los vectores de referencia filtrados  $\mathbf{x}_l[n]$ , con  $0 \leq n \leq L$  constituye la matriz de diseño. En esta matriz se pueden incluir, eventualmente, actividades no relacionadas con el experimento, tales como estímulos adicionales, respiración, ritmo cardíaco... Esta matriz se denotará como matriz de diseño  $\mathbf{X}$ , de dimensiones  $N \times L$ .

El estudio de la imagen mediante SPM, como se ha comentado en la introducción, está estructurado en una primera parte correspondiente al tratamiento de las imágenes, cuyos puntos clave son la elección del método de normalización en intensidad, la normalización espacial, el sistema de coordenadas empleado y la interpretación de la significación estadística de los resultados, y

una segunda parte consistente en el análisis estadístico [15].

### Estudio previo: tratamiento de las imágenes

#### ■ Garantía de calidad

Debido a la alta complejidad de instrumentación de los escáneres, se pueden producir muchos tipos de problemas en la captación de los datos, y dado el alto coste de cada sesión de MR, es de gran interés minimizar en la medida de lo posible esa pérdida de datos. Un primer paso consiste en la evaluación visual de los datos. Por otra parte, el centro de imagen constaría de paquetes estadísticos automatizados, para llevar la cuenta de los problemas que afectan múltiples estudios, y poder identificar problemas lo antes posible.

#### ■ Corrección del tiempo de adquisición de corte

La mayoría de los datos en fMR son adquiridos usando secuencias de pulsos en dos dimensiones para adquirir imágenes de un corte cada vez. Normalmente, estas secuencias realizan adquisición de cortes entrelazados, es decir, no son contiguas, para evitar correlación entre los datos, aunque otra técnica también utilizada supone una adquisición creciente/decreciente de los cortes.

#### ■ Realineado

Consiste en estimar la diferencia de posición entre las distintas imágenes de un mismo sujeto, debida a la diferente colocación de la cabeza dentro del dispositivo de imagen. Se aplican traslaciones y rotaciones adecuadas que compensen esta diferencia, de tal modo que las imágenes coincidan en el mismo espacio común, normalmente en la posición en la que se encuentra la primera de la serie. Estos movimientos también podrían estar relacionados con la tarea llevada a cabo en el momento de la adquisición, por lo que a veces resulta interesante incluir las estimaciones del movimiento como variables en el análisis estadístico. El proceso general para el alineamiento de dos imágenes, se llama *corregistro*.

#### ■ Normalización espacial

El cerebro humano tiene una morfología variable de unos sujetos a otros. Sin embargo, los datos de distintos sujetos deben corresponderse con un espacio anatómico estándar, para que sea posible una comparación vóxel a vóxel entre sujetos.

Esta fase realiza una deformación elástica de las imágenes de forma que concuerden con un patrón anatómico estandarizado. Para lo cual, se requiere que las imágenes sean al patrón utilizado, tanto morfológicamente como en contraste.

Con la normalización espacial, se ponen en correspondencia cada una de las regiones cerebrales de cada sujeto con una localización homóloga en el espacio estándar. Además de la comparación de imágenes, también facilita la localización de las áreas funcionales.

El concepto de sistematizar la localización cerebral de las regiones funcionales se debe originalmente a Talairach, aunque SPM presenta los resultados finales con un sistema de coordenadas empleado para informar acerca de las localizaciones distintas al que aparece en el atlas de Talairach. Así, el espacio más ampliamente utilizado para un esquema de normalización común es el espacio de Talairach, que está basado en las medidas de un cerebro de una mujer.

#### ■ Filtrado espacial y temporal

En neuroimagen, los filtros se usan para eliminar variaciones de poco interés en los datos que se pueden atribuir a fuentes de ruido, y preservar las señales de interés. En esta Sección estudiaremos dos tipos de filtrado:

- **Filtrado temporal.** El uso de este tipo de filtrado puede mejorar la calidad de los datos de fMR a través de una mejora de la SNR. Dadas series temporales de datos registrados de un único vóxel, podemos convertirlo al dominio de frecuencia, gracias a la transformada de Fourier. El rango de frecuencia que está presente en la señal muestreada depende de la tasa de muestreo a la que se produjo la fMR. La máxima frecuencia puede ser identificada como frecuencia de Nyquist, siendo ésta igual a la mitad de la tasa de muestreo. Es decir, dado una tasa de muestreo, cualquier frecuencia superior a la mitad de su valor no estará presente en los datos muestreados. Por lo tanto, debido a la limitación de Nyquist, deberemos muestrear el cerebro al doble de la tasa del fenómeno de interés, para no perder información.



- **Filtrado espacial.** El filtrado es un proceso por el que se produce un suavizado de las imágenes, en función de un parámetro denominado FWHM (*Full Width at Half Maximum*, Amplitud Total a Media Altura). La FWHM tiene unidades espaciales y mide el grado de suavizado, resultando para un mayor FWHM, un mayor suavizado. Debe tenerse en cuenta que el grado de filtrado aplicado afecta a los resultados, siendo necesario establecer un compromiso en función del tamaño esperado de las áreas de activación, el número de pacientes y el ruido en las imágenes.

El suavizado de las imágenes tiene como objetivos aumentar la relación señal/ruido mediante la eliminación fundamentalmente de las componentes ruidosas, garantizar que los cambios entre sujetos se presenten en escalas suficientemente grandes como para ser anatómicamente significativos y, finalmente, para conseguir un ajuste a un modelo de campos gaussianos, que será utilizado en la inferencia estadística para detectar efectos regionales específicos.

### Estudio estadístico de las imágenes. GLM

#### ■ Análisis estadístico

Como ya se ha dicho en la introducción, los mapas de estadísticos son imágenes cuyos vóxeles representan valores distribuidos de acuerdo con una función de densidad de probabilidad conocida. Ésta puede ser una *t* de Student o una distribución *F* (mapas *t* o *F*), distribuidos en torno a una hipótesis nula. De esa forma, cuanto mayor sea un valor dado, más improbable es la hipótesis nula en ese vóxel. Para estimar esos valores, se hace un análisis de todos los vóxeles usando un test estadístico y los parámetros estadísticos restantes son reunidos en una imagen, llamada mapa-*t* o mapa-*F*. Estos tipos de análisis pueden ser englobados en un modelo general, el Modelo Lineal General (*General Linear Model*, GLM), que es el utilizado por SPM para efectuar los cálculos matemáticos.

Los estudios estadísticos que se pueden efectuar con SPM se pueden dividir en dos tipos: los estudios paramétricos que estudian la relación entre las imágenes y un parámetro y los estudios categóricos que muestran las diferencias entre grupos.

La formulación de GLM se basa en dos conceptos: la matriz de diseño y los contrastes. Este modelo se diseña de forma que, para cada vóxel, se estima linealmente la respuesta hemodinámica a partir de la matriz de diseño. Concretamente, para cada vóxel  $m$ , el modelo se puede expresar como:

$$y_m[n] = \mathbf{x}^T[n]\boldsymbol{\beta}_{m_1} + \beta_{m_0} + e_m[n] \quad (2.2)$$

donde  $e[n]$  es el error de predicción,  $\boldsymbol{\beta}_{m_1}$  es un vector de  $L$  componentes correspondientes a los estímulos y/o actividades y  $\beta_{m_0}$  es un factor de sesgo. Normalmente se incluye una componente constante en la matriz de diseño para absorber el sesgo. Éste método es univariante, es decir, la estimación de cada vector  $\boldsymbol{\beta}_{m_1}$  sólo depende de la respuesta hemodinámica en el vóxel  $m$ . Sin embargo, el problema puede resolverse en bloque (sin que por ello el método gane un carácter multivariante), para lo que puede ser escrito en notación matricial como:

$$\mathbf{Y} = \mathbf{X}\boldsymbol{\beta} + \mathbf{E} \quad (2.3)$$

donde  $\mathbf{Y}$  es la respuesta cerebral y  $\mathbf{X}$  la matriz de diseño anteriormente definidas. El conjunto de parámetros  $\boldsymbol{\beta}$  es una matriz de dimensiones  $(L + 1) \times M$ . Las filas de esta matriz pueden ser reordenadas según el orden original de las matrices bloque conteniendo los bloques BOLD a efectos de su representación gráfica en el espacio. Las primeras  $L$  filas así reordenadas, representan una imagen del cerebro cuyos vóxels indican el nivel de presencia de cada uno de los estímulos en la correspondiente zona del cerebro. La última fila representa el sesgo de cada uno de los vóxels en el estimador, y en principio, carece de interés neuroanatómico o clínico.

La matriz  $\mathbf{E}$  contiene el error de estimación por cada vóxel e instante de tiempo. Se supondrá que los errores son independientes e idénticamente distribuidos con covarianza  $\sigma^2\mathbf{I}$ .

Si la inversa de  $\mathbf{X}^T\mathbf{X}$  existe, lo que ocurre cuando la matriz de diseño es de rango completo, las estimaciones de mínimos cuadrados quedan:

$$\boldsymbol{\beta}_{GLM} = (\mathbf{X}^T\mathbf{X})^{-1}\mathbf{X}^T\mathbf{Y} \quad (2.4)$$

La hipótesis nula de que los efectos contenidos en  $\mathbf{X}$  no son significativos se puede probar con el estadístico  $t$  usando componentes lineales o contrastes de las estimaciones de los parámetros  $\hat{\beta}$ . Un contraste  $c$  es un vector fila de pesos. La importancia de una composición lineal de efectos particulares es probada con:

$$T = \frac{\mathbf{c}\hat{\beta}}{\sqrt{\mathbf{c}\epsilon^2(\mathbf{X}^T\mathbf{X})^{-1}\mathbf{c}^T}} \quad (2.5)$$

donde  $\epsilon^2$  es la estimación de la varianza  $\sigma^2$ , la cual es estimada a cada vóxel usando un estimador usual de mínimos cuadrados. El uso del estadístico  $t$  no aporta ningún tipo de información aparte de la contenida en el parámetro  $\beta$  y no resulta de interés para la tarea de clasificación, aunque sí su visualización.

Una vez que se ha definido el modelo, SPM ya puede estimar de forma automática la contribución de cada efecto de forma separada. Se puede diferenciar entre efectos de interés y efectos correctores así como por diferencias entre las medidas de dos factores. Esto se hace mediante la definición de un vector contraste. La longitud de este vector es igual al número de efectos incluidos en la matriz de diseño de modo que cada efecto se pondera por su elemento correspondiente. Si el efecto es corrector entonces se considera un valor 0 en el vector contraste. En caso de que el efecto sea paramétrico el contraste determina si la correlación buscada es positiva (mediante el valor 1) o negativa (con un valor -1), en la posición correspondiente a ese efecto en el vector contraste.

Con la matriz de diseño y el contraste, SPM realiza el test estadístico en todos los vóxeles de la imagen de forma independiente. El resultado final es una imagen cuyo valor en cada vóxel es el resultado del test estadístico que se denomina SPMs.

### 2.5.3. Independent Component Analysis (ICA)

El análisis ICA es una solución particular al problema más amplio de la separación ciega de fuentes (BSS) que consiste en obtener las señales originales de un proceso a partir de una mezcla de dichas señales. Busca la máxima independencia posible entre las componentes que forman las observaciones [6].

El método ICA encuentra las componentes independientes maximizando la independencia estadística entre las componentes estimadas. Hay muchas maneras de definir independencia, pero las más usadas son:

1. Minimización de la información mutua.
2. Maximización de la condición de no gaussianidad.

### Algoritmo

Se considera una situación donde existe un número de  $N$  señales emitidas desde fuentes independientes,  $s_i(t)$ , con  $i = 1 \dots N$  y  $M$  señales de observación  $x_j(t)$ , con  $j = 1 \dots M$ . Suponiendo una mezcla lineal, sin retardos e invariante en el tiempo, las señales  $\mathbf{x}$  se pueden expresar como se muestra en (2.6)

$$\mathbf{x} = \mathbf{A}\mathbf{s} \quad (2.6)$$

donde  $\mathbf{A}$  es la matriz de mezcla, cuyos factores son desconocidos.

El análisis de componentes independientes trata de conseguir un conjunto de señales  $\mathbf{y} = [y_1 \ y_2 \ \dots \ y_N]$  (véase la ecuación (2.7)) que sea una estimación de las señales  $\mathbf{s} = [s_1 \ s_2 \ \dots \ s_N]$  a partir de las señales observadas  $\mathbf{x} = [x_1 \ x_2 \ \dots \ x_N]$ , es decir,

$$y_i = \sum_j (w_{ij}x_j), \text{ para } i = 1, \dots, N \quad j = 1, \dots, M \quad (2.7)$$

$$\mathbf{y} = \mathbf{W}\mathbf{x} \quad (2.8)$$

De esta forma, se define  $\mathbf{W}$  como la matriz recuperación. Dicha matriz podría considerarse como la inversa de la matriz mezcla, por lo que calculando la matriz mezcla podemos obtener la matriz recuperación haciendo su inversa.

Por tanto, el problema a resolver consiste en estimar la matriz de recuperación  $\mathbf{W}$  y, a partir de ella, la matriz mezcla  $\mathbf{A}$  y las fuentes  $\mathbf{s}$ . Esto se puede hacer calculando de manera adaptativa

los vectores  $\mathbf{w}$  y establecer así, una función de coste que maximice la condición de que no gaussianidad sobre  $s$ . En algunos casos, un conocimiento a priori de las distribuciones de probabilidad de las fuentes pueden ser usadas en la función de coste.

## 2.6. Áreas funcionales

La idea de localizar funciones en distintas áreas del cerebro ha sido aceptada tan solo en los últimos dos siglos. En 1802 Franz Joseph Gall, creó la teoría de la frenología [12]. Ésta consideraba que existían funciones mentales con una localización diferenciada en el cerebro. Sin embargo, esta disciplina está considerada actualmente una pseudociencia debido a que la clasificación y localización de las funciones mentales no se basaba en ningún tipo de evidencia científica.

Las primeras aportaciones en introducir la idea de la localización de funciones en el cerebro fueron desarrolladas por clínicos como Broca (famoso por localizar el centro del lenguaje en 1861) y Wernicke (quien describió el síndrome de Wernicke, en 1874) [4]. De este modo, la teoría del localizacionismo (que tiene su origen en la frenología) trataba de realizar una representación detallada de qué función mental se desarrolla en cada una de las partes del cerebro. A pesar de que esta posición daba una forma más clara de explicación del cerebro, muchos científicos con el uso de tecnología pudieron observar que con el tiempo existían cambios de la estructura y el funcionamiento del cerebro según las nuevas experiencias y el ambiente que rodeaba al individuo.

John Hughlings Jackson, un contemporáneo de Wernicke, tomó el relevo como defensor del funcionalismo. Éste fue muy crítico con los aportes de Broca y Wernicke; negando la posibilidad de que se pudiesen encontrar localizaciones neurológicas específicas para el lenguaje; por considerar a esta una capacidad demasiado compleja. El debate que iniciaron entre el localizacionismo y funcionalismo ha perdurado hasta el siglo XXI, y aún ahora forma parte de la neuropsicología actual. Hoy en día, gracias a la imagenología, se ha podido determinar que cuando se realiza una función, en el cerebro interactúan varias áreas entre sí. Además, se ha podido establecer que cuando un área cerebral no especializada, es dañada, otra área puede realizar un reemplazo parcial de sus funciones [2].

En términos generales, cuando se habla del cerebro, se habla de lóbulos cerebrales. Éstos constituyen partes en la corteza cerebral, según su función [2]: lóbulo frontal, lóbulo parietal, lóbulo temporal y lóbulo occipital (véase Figura 2.10). En la Figura 2.11 se pueden ver las funciones relacionadas a las áreas del cerebro.

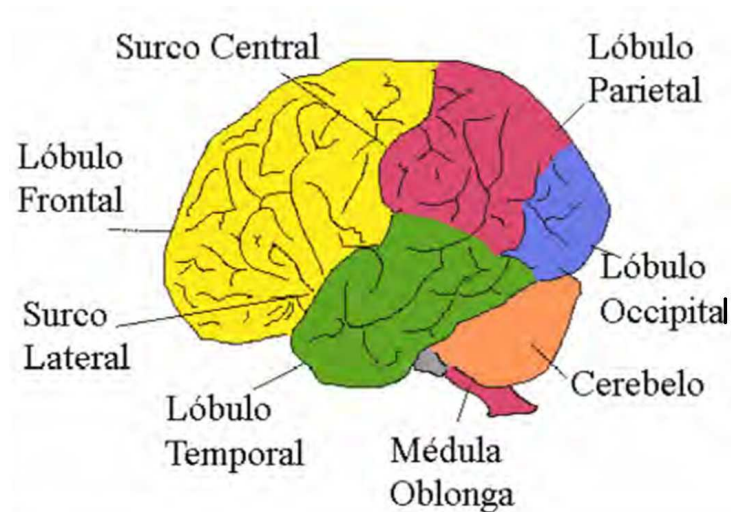


Figura 2.10: División del cerebro según los lóbulos

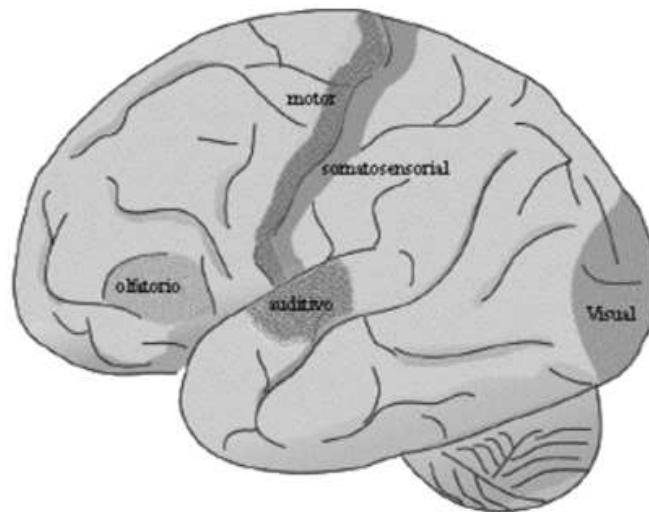


Figura 2.11: Organización Funcional del cerebro

### 2.6.1. Áreas de Brodmann

Korbinian Brodmann (1868-1918) [3] fue un neurólogo alemán que se hizo famoso por su división de la corteza cerebral en 52 áreas, según publicó en 1909 en su investigación *Vergleichende Lokalisationslehre der Großhirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues*. Las áreas que Brodmann definió, se conocen actualmente como Áreas de Brodmann. Están numeradas de la 1 a la 52, pero hoy en día, algunas se encuentran subdivididas. Hasta el día de hoy, el dogma ha venido siendo que las distintas áreas histológicas (citoarquitectónicas) de la corteza cerebral, como las propuestas por Brodmann, venían a corresponder a distintas áreas funcionales, lo que ha hecho que numerosas investigaciones se sustenten en este hallazgo.

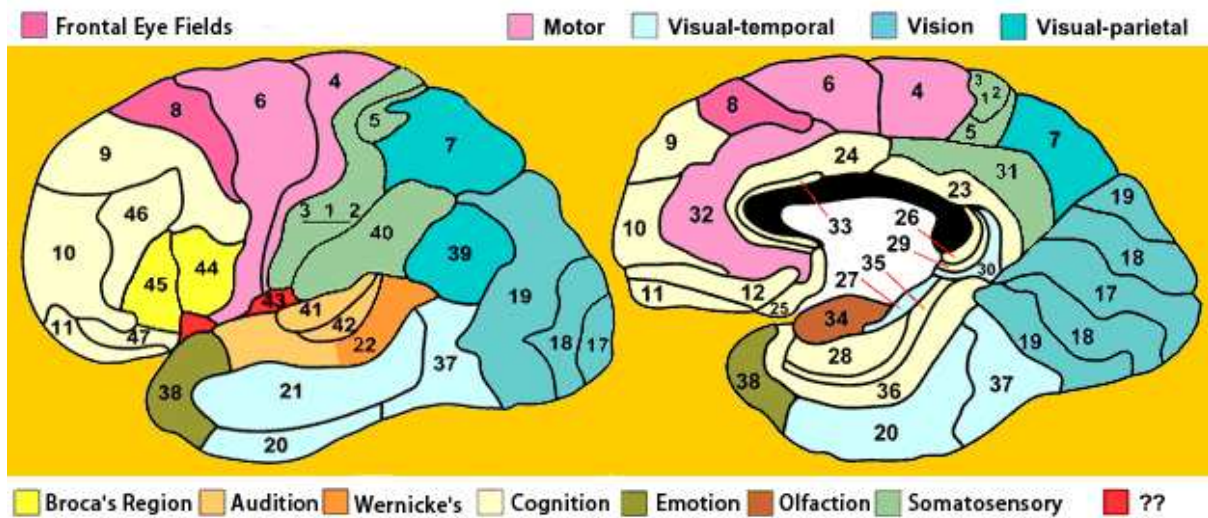


Figura 2.12: Áreas de Brodmann

### 2.6.2. Anatomical Automatic Labeling (AAL)

Es un paquete de software y atlas digital del cerebro humano desarrollado por un grupo de investigación francés en Caen [24]. Se utiliza típicamente en neuroimagen funcional para obtener un etiquetado neuroanatómico de cada una de las secciones en el espacio tridimensional donde se dividía el cerebro en volúmenes de datos funcionales.





## Técnicas de aprendizaje máquina

### 3.1. Introducción

En el Capítulo anterior se ha estudiado la técnica de obtención de fMRI, como una modalidad de MR que mide la respuesta hemodinámica relacionada a la actividad cerebral. Los cambios en el flujo sanguíneo cerebral provocados por un estímulo, generan efectos en las interacciones de los campos magnéticos en los núcleos de los átomos, induciendo un incremento de la señal  $T_2^*$ , y por tanto, de la señal MR. Para la búsqueda de efectos de interés presentes en imágenes funcionales, se realizan estudios multisujeto. Durante la adquisición de las imágenes existen dos estados, una condición de control y una experimental, de manera que el objetivo de estos estudios se basa en encontrar en qué zonas aparece una diferencia significativa entre la condición de control y la de activación.

Para el análisis de los registros obtenidos durante la MR, se requieren herramientas que permitan obtener resultados estadísticos sobre cerebros diferentes en tamaño, morfología y función. Existen métodos de cartografiado estadístico de las imágenes como es el caso de la herramienta SPM. De este modo, se aplica un procesamiento o tratamiento digital sobre las fMRIs que persigue una mejora de la calidad de las imágenes, minimizando las fuentes de error. Tras la mejora de la señal, se produce un análisis estadístico para la búsqueda de efectos de interés, como los métodos GLM o ICA.

El propósito de este Capítulo es introducir, mediante una breve descripción, las técnicas de clasificación de imágenes utilizadas a lo largo del proyecto. La detección o clasificación de rasgos (especialmente de imágenes) se denomina Reconocimiento de Patrones (Pattern Recognition, PR).

Se utiliza una metodología máquina que permite generalizar comportamientos a partir de una información no estructurada suministrada en forma de ejemplos. Se trata de elegir una *máquina* con la adecuada capacidad expresiva y proceder a entrenarla (con ejemplos etiquetados) para que *aprenda* a resolver el problema (con la conveniente generalización). En la aproximación máquina, se intenta minimizar un coste, definido a partir de las salidas deseadas y las que proporciona la máquina. Se busca el mínimo absoluto o, en su defecto, uno relativo aceptable. No es siempre posible conseguir una solución cerrada, e incluso cuando ésta sea accesible, puede interesar una búsqueda para conseguir generalización; ya que la minimización para las muestras no equivale a la minimización para todo el espacio de observación y puede producirse sobreajuste, lo cual se debe evitar [7].

Como se explicará a continuación, la resolución de los distintos problemas de clasificación de patrones de este proyecto se basará principalmente en algoritmos de aprendizaje supervisado como son las Máquinas de Vectores Soporte (Support Vector Machine, SVM). Un algoritmo de aprendizaje supervisado produce una función que establece una correspondencia entre las entradas y las salidas deseadas del sistema. La base de conocimiento del sistema está formada por ejemplos de etiquetados anteriores.

Además, en el presente Capítulo será objeto de estudio el clásico algoritmo de regresión de Mínimos Cuadrados (Least Square, LS) en su versión lineal, así el método SVM con normalización 1 que también se hará uso en el desarrollo de este proyecto como método para la obtención de la salida final del sistema.

## 3.2. Mínimos cuadrados (LS)

Se trata de un método utilizado en regresión estadística en el que la solución minimiza la suma del cuadrado de los errores individuales de cada dato de entrenamiento. Se trata de una de las técnicas más antiguas en la estadística moderna, ya que fue publicada por primera vez en 1805 por el matemático francés Legendre [13].

### 3.2.1. Mínimos cuadrados lineal

Como se explica en la asignatura de Tratamiento Digital de Señales de 4º curso de Ingeniería de Telecomunicación [7] para resolver el problema de mínimos cuadrados se busca la solución lineal:

$$\hat{\mathbf{y}} = \mathbf{w}^T \mathbf{X} + \mathbf{b} \quad (3.1)$$

Como se observa en (3.1) existen dos grados de libertad;  $\mathbf{w}$  y  $\mathbf{b}$ . El método LS define a estos parámetros como el valor que reduce el error cuadrático total observado. Esto minimiza la expresión

$$\epsilon = \sum_i (u_i)^2 = \sum_i (y_i - \hat{y}_i)^2 = \sum_i [y_i - \mathbf{w}^T \mathbf{x}_i - b]^2 \quad (3.2)$$

Se admite que cada una de las  $N$  observaciones  $y_i$  es una combinación lineal de las variables deterministas  $\mathbf{x}_i^{(k)}$  y una componente aleatoria llamada residuo o innovación,  $u_i$ , que se supone gaussiana y de media cero.

$$\mathbf{u}_i = y_i - \mathbf{w}^T \mathbf{x}_i - b \quad (3.3)$$

Considerando  $\mathbf{w}_e$  como

$$\mathbf{w}_e = \begin{bmatrix} \mathbf{w}^T & b \end{bmatrix}^T$$

y teniendo en cuenta que

$$\mathbf{X}_e = \begin{bmatrix} 1 & x_1^{(1)} & x_1^{(2)} & \dots & x_1^{(L)} \\ 1 & x_2^{(1)} & x_2^{(2)} & \dots & x_2^{(L)} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 1 & x_N^{(1)} & x_N^{(2)} & \dots & x_N^{(L)} \end{bmatrix}$$

Podemos expresar que lo que se busca es minimizar el módulo del vector

$$\mathbf{u} = \mathbf{y} - \mathbf{X}_e \mathbf{w}_e \quad (3.4)$$

lo que no es otra cosa que aproximar  $\mathbf{y}$  mediante una combinación lineal de los  $(L + 1)$  vectores columna de  $\mathbf{X}_e$ , minimizando el error cuadrático: se aplicará el Principio de Ortogonalidad ( $\hat{\mathbf{e}} \perp \text{col}\{\mathbf{X}_e\}$ ). Es decir,

$$\mathbf{X}_e^T \hat{\mathbf{u}} = \mathbf{0} \quad (3.5)$$

o sea

$$\mathbf{X}_e^T \mathbf{y} - \mathbf{X}_e^T \mathbf{X}_e \hat{\mathbf{w}}_e = \mathbf{0} \quad (3.6)$$

de donde supuesta  $\mathbf{X}_e^T \mathbf{X}_e$  invertible,

$$\hat{\mathbf{w}}_e = (\mathbf{X}_e^T \mathbf{X}_e)^{-1} \mathbf{X}_e^T \mathbf{y} \quad (3.7)$$

La matriz factor de  $\mathbf{y}$  se denomina pseudoinversa de Moore-Penrose de  $\mathbf{X}_e$  y es la solución al problema LS.

### 3.3. Máquinas Vectores Soporte lineales

Una máquina de Vectores Soporte consiste en una técnica de aprendizaje supervisado usada para la resolución de problemas de clasificación, regresión y estimación. Debido a que su utilidad en este proyecto es toma de decisiones en fMRI, se delimitará al estudio de técnicas de clasificación.

La adopción de SVMs por parte de los investigadores en procesado de la señal, es una consecuencia directa de los resultados de estas técnicas en términos de precisión, dispersión de las soluciones y flexibilidad [14]. Estos métodos proporcionan una buena generalización a través del control de la complejidad, incluso es posible formular máquinas no lineales que reducen los inconvenientes de los métodos clásicos de aprendizaje no lineal. Las versiones no lineales de los algoritmos se basan en el truco de los Núcleos Compuestos o Kernels, como será explicado a continuación.

El método fue propuesto por V. Vapnik en 1964 en problemas de reconocimiento de patrones. En los años 90, el método fue generalizado y en la actualidad es objeto de un gran interés, por su mejor desempeño que las Redes Neuronales.

El objetivo final de la máquina de clasificación de vectores soporte ("Support Vector Classifier", SVC) de dos clases es construir un hiperplano que separe de forma óptima entre los datos dos clases en un espacio. Una elección razonable del hiperplano consiste en elegir el que mejor represente la separación, o margen, entre las clases.

En un problema de clasificación de dos clases, se busca inferir una función de manera que

$$f : X \rightarrow \{\pm 1\} \quad (3.8)$$

A lo largo de esta Sección se introducirán las técnicas SVM desde su versión más simple en el caso lineal cuando el problema es perfectamente separable, pasando por su formulación para soluciones no linealmente separables y, por último, presentando su versión no lineal.

### 3.3.1. Clasificador lineal de Vectores Soporte

#### Caso separable

De ahora en adelante se supone la existencia de dos tipos de objetos u observaciones,  $\mathbf{x}_i$ . El conjunto de datos se define como  $\{\mathbf{x}_i, y_i\}$ ,  $i = 1, \dots, N$ , etiquetado según  $y_i \in \{-1, 1\}$ ,  $\mathbf{x}_i \in \mathbb{R}^d$ . Suponiendo que existe un hiperplano que separe unos datos de otros (positivos de negativos), éste se representa según se muestra en la siguiente ecuación

$$\mathbf{w}^T \mathbf{x} + b = 0 \quad (3.9)$$

El criterio de optimización de SVC consiste en situar el hiperplano lo más alejado de las muestras más cercanas a éste, manteniendo todos los datos en su lado correspondiente. De esta forma, los puntos del vector que estén etiquetados con una categoría estarán a un lado del hiperplano y los casos que se encuentren en la otra categoría estarán al otro lado. Esto supone maximizar la distancia  $d$  (ver Figura 3.1), pero manteniendo el hiperplano de separación dentro de ese margen. Los datos de entrenamiento están sujetos a las siguiente restricciones;

$$\begin{aligned} \mathbf{w}^T \mathbf{x}_i + b &\geq +1 \quad si \quad y_i = +1 \\ \mathbf{w}^T \mathbf{x}_i + b &\leq -1 \quad si \quad y_i = -1 \end{aligned} \quad (3.10)$$

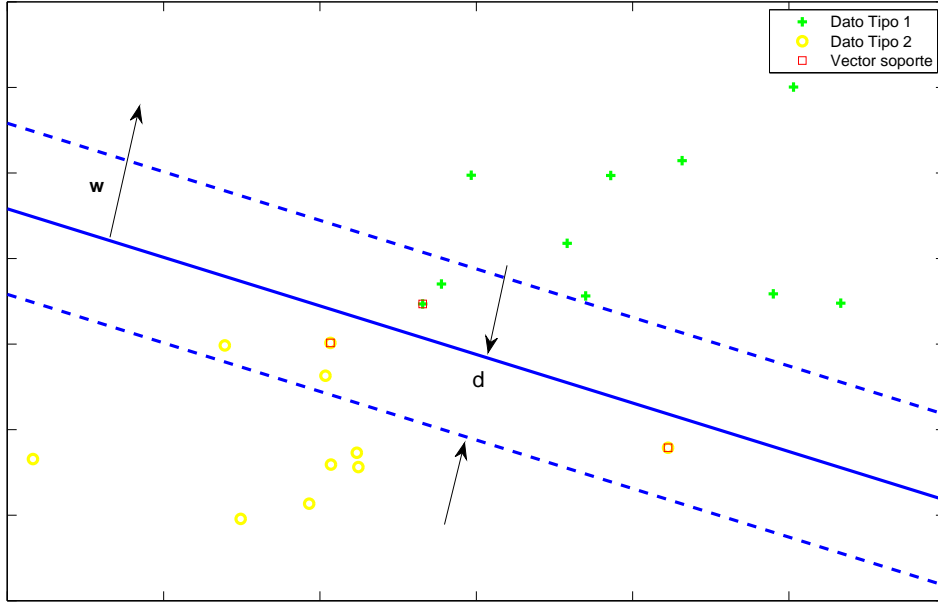


Figura 3.1: SVM en el caso separable

Estas desigualdades también se pueden combinar como se muestra a continuación:

$$y_i \cdot (\mathbf{w}^T \mathbf{x}_i + b) - 1 \geq 0 \quad \forall i \quad (3.11)$$

Los puntos que satisfacen la igualdad en la primera desigualdad mostrada en (3.10), son los que pertenecen al hiperplano  $H_1$ :  $\mathbf{w}^T \mathbf{x}_i + b = 1$ , donde  $\|\mathbf{w}\|$  es la norma 2 (o euclídea) del vector  $\mathbf{w}$  perpendicular al origen, y cuya distancia es de  $|1 - b|/\|\mathbf{w}\|_2$ . De igual modo, los puntos que satisfacen la igualdad en la segunda desigualdad de (3.10) corresponden al hiperplano  $H_2$ :  $\mathbf{w}^T \mathbf{x}_i + b = -1$  con una distancia perpendicular al origen de  $|-1 - b|/\|\mathbf{w}\|_2$ .

Por tanto,  $d = 1/\|\mathbf{w}\|_2$  y el margen queda como  $2/\|\mathbf{w}\|_2$ . Los hiperplanos  $H_1$  y  $H_2$  son paralelos entre sí y no hay puntos de entrenamiento entre éstos, por tratarse del caso separable. De esto modo, encontrar el par de hiperplanos que maximizan el margen supone minimizar la norma del vector de pesos  $\mathbf{w}$ , es decir,

$$\min_{\mathbf{w}} \left\{ \frac{1}{2} \|\mathbf{w}\|^2 \right\} \text{ s.t. } y_i(\mathbf{w}^T \mathbf{x}_i + b) - 1 \geq 0 \quad \forall i \quad (3.12)$$

A los puntos del conjunto de entrenamiento que están en los hiperplanos  $H_1$  y  $H_2$  y que si se eliminaran cambiarían la solución encontrada ya que son los que definen el margen, se les conoce como vectores soporte. Además, como se verá más adelante, la solución del problema,  $\mathbf{w}$ , puede expresarse como una ecuación lineal de estos datos, razón por la cual se les conoce así, debido a que soportan la solución.

### Formulación dual

A partir de ahora se trabajará con la formulación de Lagrange por ser más fácil de manejar que la desigualdad vista en (3.11). Además, el hecho de emplear los coeficientes de Lagrange implica que los datos de entrenamiento se presenten únicamente en forma de producto, lo cual permitirá la generalización al caso no lineal como se verá más adelante en la Sección 3.4.

Se introducen los multiplicadores de Lagrange  $\alpha_i, i = 1, \dots, N$  como se muestra en la ecuación 3.13.

$$L_P = \frac{1}{2} \|\mathbf{w}\|^2 - \sum_{i=1}^N \alpha_i y_i (\mathbf{w}^T \mathbf{x}_i + b) + \sum_{i=1}^N \alpha_i \quad (3.13)$$

Se busca minimizar  $L_P$  respecto a  $\mathbf{w}$  y  $b$ , y que la derivada de  $L_P$  respecto a  $\alpha_i$  se anule, teniendo en cuenta que  $\alpha_i \geq 0$ . A este conjunto de restricciones se le llama de  $\mathcal{C}_1$ . Una manera equitativa de resolver lo mismo, sería mediante la formulación 'dual', es decir, maximizando  $L_P$  bajo las restricciones de que el gradiente de  $L_P$  respecto a  $\mathbf{w}$  y  $b$  se anule. A este conjunto de restricciones se le llama  $\mathcal{C}_2$  y da como resultado las ecuaciones que se muestran en (3.14) y (3.15). Esta formulación dual del problema, también es conocida como formulación de Wolfe y tiene la propiedad de que el máximo de  $L_P$  sujeto a la restricción  $\mathcal{C}_2$  ocurre a los mismos valores de  $\mathbf{w}$ ,  $b$  y  $\alpha$  que el mínimo de  $L_P$  sujeto a  $\mathcal{C}_1$ .

$$\mathbf{w} = \sum_i \alpha_i y_i \mathbf{x}_i \quad (3.14)$$

$$\sum_i \alpha_i y_i = 0 \quad (3.15)$$

A partir de estas restricciones en la formulación dual (3.14) y (3.15), se sustituyen en la ecuación (3.13) resultando la ecuación (3.16):

$$\max_{\alpha} L_D \equiv \max_{\alpha} \left\{ \sum_{i=1} \alpha_i - \frac{1}{2} \sum_{i,j} \alpha_i \alpha_j y_i y_j \mathbf{x}_i^T \mathbf{x}_j \right\} \quad (3.16)$$

Nótese que ahora se tienen diferentes etiquetas (P para primal, D para dual) para enfatizar que las dos formulaciones son diferentes;  $L_P$  y  $L_D$ . La solución del problema dual se encuentra ahora maximizando  $L_D$ , como se observa en (3.16) y (3.13).

Existe un multiplicador de Lagrange  $\alpha_i$  asociado a cada punto de entrenamiento. En la práctica, esos puntos para los que  $\alpha_i > 0$  son los llamados vectores soporte que yacen en el hiperplano  $H_1$  o en  $H_2$ . El resto de los puntos tienen  $\alpha_i = 0$  y se encuentran en  $H_1$  o en  $H_2$  o tienen  $\alpha_i \neq 0$  y yacen o bien en el lado de  $H_1$  o en el de  $H_2$  de manera que se cumpla la desigualdad vista en (3.11).

### Condiciones de Karush-Kuhn-Tucker

Las condiciones de Karush-Kuhn-Tucker (KKT) juegan un papel muy importante en cuanto a optimización de restricciones. Se establecen las condiciones KKT para el problema del primal como se muestra a continuación (Fletcher, 1987):

$$\frac{\partial}{\partial \mathbf{w}} L_P = \mathbf{w} - \sum_i \alpha_i y_i \mathbf{x}_i = 0 \quad (3.17)$$

$$\frac{\partial}{\partial b} L_P = - \sum_i \alpha_i y_i = 0 \quad (3.18)$$

$$y_i(\mathbf{w}^T \mathbf{x}_i + b) - 1 \geq 0 \quad i = 1, \dots, N \quad (3.19)$$

$$\alpha_i \geq 0$$

$$\alpha_i(y_i(\mathbf{w}^T \mathbf{x}_i + b) - 1) = 0 \quad (3.20)$$

Solucionar el problema de SVM es equivalente a encontrar la solución de las condiciones KKT. Una aplicación inmediata es que aunque  $\mathbf{w}$  está explícitamente determinada por el entrenamiento, el umbral  $b$  no lo está, por lo que usando las condiciones KKT, se puede hallar  $b$  fácilmente (ver ecuación (3.20)), mediante la elección de cualquier  $i$  para el que  $\alpha_i \neq 0$ .

### Caso no separable

Si se aplica el algoritmo anterior a un problema de datos no separables, no es posible encontrar un hiperplano que separe los dos conjuntos. Por lo tanto, para poder trabajar en el caso no



separable, se relaja la restricción vista en (3.11) según sea necesario, para lo cual, se introduce variables de pérdidas positivas  $\xi_i, i = 1, \dots, l$  [14] como se puede observar en (3.22).

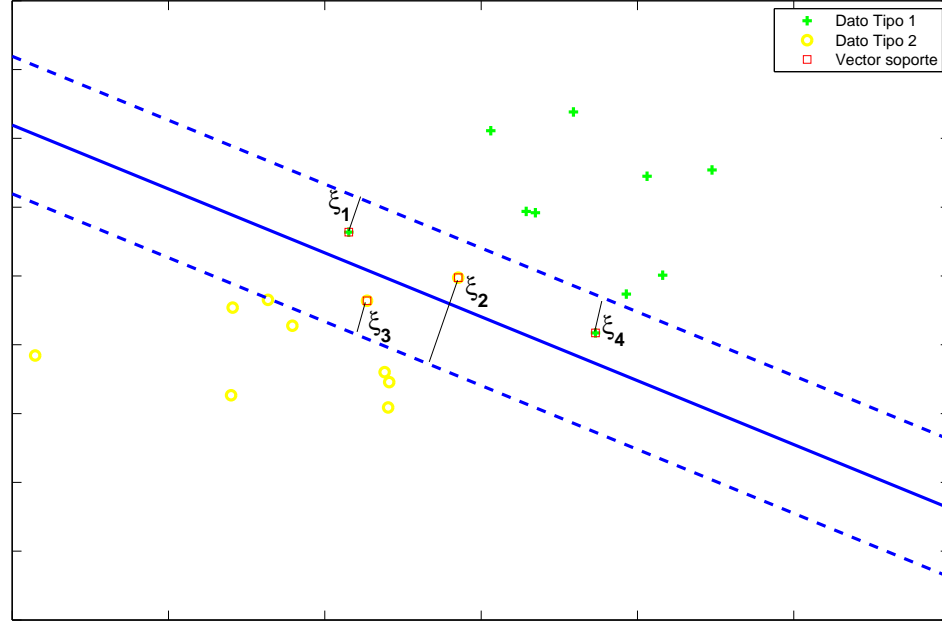


Figura 3.2: Hiperplanos de separación lineal para el caso no separable.

Así, por cada error ocurrido, la variable  $\xi_i$  correspondiente excede la unidad, de manera que  $\sum_i \xi_i$  es un límite superior del número de errores de entrenamiento. Por tanto, una forma de asignar un coste extra para los errores es cambiar la función objetivo y minimizar así (3.21).

$$\min_{\mathbf{w}, \xi} \left\{ \frac{\|\mathbf{w}\|_2^2}{2} + C \sum_i \xi_i^k \right\} \quad (3.21)$$

$$\text{s.t. } y_i(\mathbf{w}^T \mathbf{x}_i + b) \geq 1 + \xi_i \quad (3.22)$$

$$\xi_i \geq 0 \quad \forall i$$

donde  $C$  es el parámetro escogido según el compromiso entre maximizar el margen y minimizar el número de errores.

Para el problema principal se necesitan las condiciones de Karush-Kuhn-Tucker, del mismo modo que se vió para el caso separable. La ecuación primal de Lagrange en este caso es:

$$L_P = \frac{1}{2} \|\mathbf{w}\|_2^2 + C \sum_i \xi_i - \sum_i \alpha_i \{y_i(\mathbf{w}^T \mathbf{x}_i + b) - 1 + \xi_i\} - \sum_i \mu_i \xi_i \quad (3.23)$$

donde  $\mu_i$  son los multiplicadores de Lagrange que se introducen para forzar que  $\xi_i$  sea positiva. Las condiciones de KKT para el problema primal quedan:

$$\frac{\partial L_P}{\partial \mathbf{w}} = \mathbf{w} - \sum_i \alpha_i y_i \mathbf{x}_i = 0 \quad (3.24)$$

$$\frac{\partial L_P}{\partial b} = - \sum_i \alpha_i y_i = 0 \quad (3.25)$$

$$\frac{\partial L_P}{\partial \xi_i} = C - \alpha_i - \mu_i = 0 \quad \forall i \quad (3.26)$$

$$y_i(\mathbf{w}^T \mathbf{x}_i + b) - 1 + \xi_i \geq 0 \quad \forall i \quad (3.27)$$

$$\xi_i \geq 0$$

$$\alpha_i \geq 0$$

$$\mu_i \geq 0 \quad \forall \quad (3.28)$$

$$\alpha_i \{y_i(\mathbf{x}_i^T \cdot \mathbf{w} + b) - 1 + \xi_i\} = 0 \quad \forall i \quad (3.29)$$

$$\mu_i \xi_i \geq 0 \quad (3.30)$$

Como se hizo en el caso anterior, podemos usar las condiciones KKT en las ecuaciones (3.29) y (3.30) para determinar el umbral  $b$ . De las ecuaciones (3.26) y (3.30) se obtiene que  $\xi_i = 0$  si  $\alpha_i < C$ . Se puede entrenar un punto para el cual  $0 < \alpha_i < C$  para usar la ecuación (3.29) con  $\xi_i = 0$  y para calcular  $b$ .

### Formulación dual

Siguiendo el procedimiento del caso separable tenemos:

$$\begin{aligned} \max_{\alpha} L_D &\equiv \max_{\alpha} \left\{ \sum_i \alpha_i - \frac{1}{2} \sum_{i,j} \alpha_i \alpha_j y_i y_j \mathbf{x}_i^T \mathbf{x}_j \right\} \\ &0 \leq \alpha_i \leq C, \\ &\sum_i \alpha_i y_i = 0 \end{aligned} \quad (3.31)$$

Las nuevas soluciones quedan

$$\mathbf{w} = \sum_{i=1}^{N_s} \alpha_i y_i \mathbf{x}_i \quad (3.32)$$

donde  $N_s$  es el número de vectores soporte. Así, la única diferencia con la búsqueda del hiperplano óptimo en el caso separable es que  $\alpha_i$  tiene como límite superior el valor  $C$ .

### 3.4. Máquinas de Vectores Soporte no lineales

#### 3.4.1. Clasificador no lineal de Vectores Soporte

El algoritmo de clasificación original fue el lineal, propuesto por Vladimir Vapnik en 1963. Sin embargo, en ocasiones, se plantea un problema en el que la solución lineal no proporciona una buena representación a una aplicación práctica. En 1992, Bernhard Boser, Isabelle Guyon y Vapnik aportaron la idea de crear un clasificador no lineal mediante el truco de los núcleos propuesto por Aizerman [22].

Gracias al teorema de Mercer [22] de comienzos de 1900, es posible construir una máquina lineal a partir de un espacio de dimensión superior, ya que establece que un espacio de dimensiones finitas (espacio de entrada) puede transformarse en un espacio de Hilbert con un número superior (incluso infinito) de dimensiones (3.33), provisto del producto escalar de una transformación no lineal.

$$\mathbf{x} : \mathbb{R}^d \rightarrow \phi(\mathbf{x}) : \mathcal{H} \quad (3.33)$$

#### Teorema de Mercer

El teorema de Mercer establece que existe una función  $\phi$  (3.33) y un producto interno como se muestra en la siguiente ecuación:

$$K(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_k) = \phi(\mathbf{x}_i)^T \phi(\mathbf{x}_k) \quad (3.34)$$

si y sólo si el núcleo  $K(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_k)$  es un operador íntegramente positivo en el espacio de Hilbert, es decir, si y sólo si para cualquier función  $g(x)$  que cumple

$$\int g(\mathbf{x}) d\mathbf{x} < \infty \quad (3.35)$$

se cumple la desigualdad

$$\int_C \int_C K(x, y) g(x) g(y) dx dy \geq 0 \quad (3.36)$$

Esta propiedad de la estructura del producto interno en el espacio de Hilbert lleva a la construcción de la máquina de vectores soporte. Como se pudo observar, en las ecuaciones (3.31) y (3.22) se apreciaba que los datos aparecen en forma de producto escalar  $\mathbf{x}_i^T \cdot \mathbf{x}_j$ . Si se elige adecuadamente una función de kernel, se puede calcular el producto interno de dos vectores sin necesidad de conocer explícitamente el vector mapeado en el espacio de características final. Por lo tanto, tras la conversión (3.33), el algoritmo de entrenamiento pasará a depender de los datos a partir de productos escalares en el espacio  $\mathcal{H}$ . De esta forma, se define la función Kernel como  $\mathbf{K}(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_j) = \phi(\mathbf{x}_i) \cdot \phi(\mathbf{x}_j)$ , provocando que dicho algoritmo dependa exclusivamente de esta función Kernel, y produciendo así una máquina de vectores soporte en un espacio de dimensión infinita.

Resolviendo el problema de Lagrange dual visto en (3.31) mediante la aportación del truco de los núcleos se obtiene el Lagragiano mostrado en (3.37) a maximizar:

$$\max_{\alpha} L_D \equiv \max_{\alpha} \left\{ \mathbf{1}^T \alpha - \frac{1}{2} \alpha^T \mathbf{Y} \mathbf{K} \mathbf{Y} \alpha \right\} \quad (3.37)$$

Donde se tiene que  $\alpha$  es el vector de multiplicadores de Lagrange  $\alpha_i$ ,  $\mathbf{Y}$  la matriz diagonal  $\mathbf{Y}_{ii} = y_i$  y  $\mathbf{K}$  la matriz de productos escalares  $\mathbf{K}_{ij} = \phi(\mathbf{x}_i^T) \phi(\mathbf{x}_j)$ .

Para resolver la fase de test es necesario hacer un producto escalar de los pesos obtenidos  $\mathbf{w}$  (según la ecuación (3.32)), con el dato objeto de test  $\mathbf{x}_j$  en el espacio  $\mathcal{H}$ , es decir,  $\phi(\mathbf{x}_j)$ .

$$y_j = \mathbf{w}^T \phi(\mathbf{x}_j) + b$$

Sin embargo, es posible expresarlo como se muestra en (3.38) y así no calcular  $\phi(\mathbf{x})$  sino la función Kernel. De ahí que, haciendo uso de la formulación dual y del concepto de kernel, la solución del problema de clasificación se obtenga mediante la siguiente función de decisión:

$$y_j = \sum_{i=1}^{N_s} \alpha_i \phi(\mathbf{x}_i)^T \phi(\mathbf{x}_j) + b = \sum_{i=1}^{N_s} \alpha_i K(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_j) + b \quad (3.38)$$

donde  $\mathbf{x}_i$  son los vectores soporte obtenidos durante el entrenamiento.

De esta forma, una vez calculado la matriz núcleo (o kernel), se resuelve la SVM no lineal tan fácilmente como se hizo en el caso lineal, siempre y cuando la matriz sea definida positiva. En el caso no lineal se tiene:

$$y_j \sum_{i=1}^{N_s} \alpha_i K(\mathbf{x}_i^T, \mathbf{x}_j) + b - 1 = 0 \quad (3.39)$$

$$\text{s.t. } \alpha_i < C \quad \forall x_i$$

Únicamente se necesita extraer  $b$  de la expresión (3.39) y promediarlo para aquellas muestras que cumplan que  $\alpha_i < C$ .

### 3.5. SVM-norma 1

Se considera el modelo de SVM-norma 1 como:

$$\min_{b, \mathbf{w}, \xi} \left\{ \|\mathbf{w}\|_1 + C \sum_i \xi_i \right\}$$

$$y_i(\mathbf{w}^T \mathbf{x}_i + b) \geq 1 - \xi_i \quad (3.40)$$

$$\xi_i \geq 0 \quad (3.41)$$

Esta formulación surge de sustituir el algoritmo SVM estándar, es decir, con norma 2, a un algoritmo que minimiza la norma 1 del vector de pesos  $\mathbf{W}$ . Tanto el término de norma 2 como norma 1 regularizan la solución, evitando que los coeficientes de  $\mathbf{w}$  tomen valores elevados (lo que equivale a reducir la varianza) y por lo tanto se evita el obtener soluciones sobreajustadas [16]. Otra propiedad de relevancia en la penalización de la norma 1 se debe, a la naturaleza de la misma penalización que presenta una discontinuidad en el origen (véase Figura 3.3), esta discontinuidad provoca que la penalización de coeficientes cercanos a 0 sea mucho menor que para el caso de norma 2. Esto provoca que exista una selección de coeficientes, quedando muchos como cero y dando lugar, así, una solución dispersa. Por lo tanto, la penalización de la norma 1, lleva a una inherente selección de variables, mientras que esto no resulta así en el caso de norma 2.

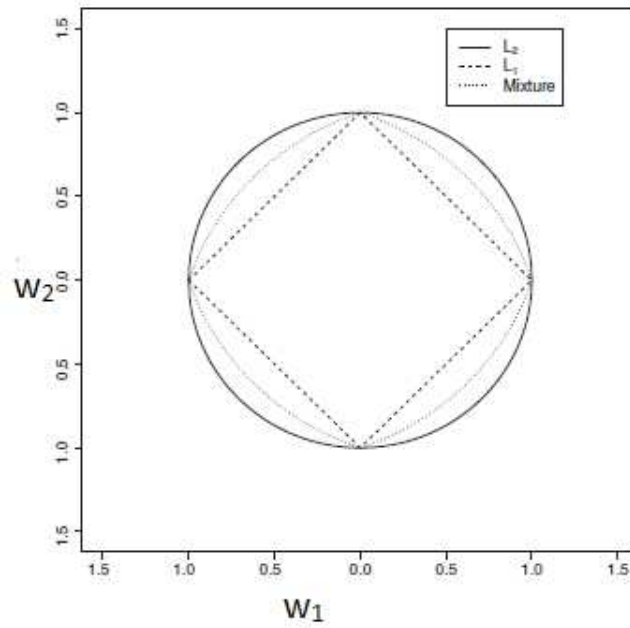


Figura 3.3: Curvas de dos dimensiones de la función de penalización.  $L_2$  corresponde a la norma-2,  $\|w\|_2^2 = 1$ .  $L_1$  corresponde a la norma-1,  $\|w\|_1 = 1$ , y la *Mixture* a  $\|w\|_2^2 + \|w\|_1 = 1$ .

# Capítulo 4

## Sistema propuesto

### 4.1. Descripción general

A continuación se describe un esquema novel en clasificación de imágenes fMRI. El sistema analiza las relaciones no lineales de los vóxeles de un área funcional, combinando la información de estas áreas de manera lineal, asumiendo por tanto, que existe una relación no lineal entre vóxeles de un mismo área y lineal entre las distintas áreas (Figura 4.1).

Cada uno de los datos de entrada al sistema propuesto ( $\mathbf{x}_i$  en la Figura 4.1), es un mapa  $t$  obtenido mediante el procesamiento SPM (descrito en la Sección 2.5) de la imagen de fMR. En los experimentos estudiados en el presente proyecto, se dispone de información a priori con la que se etiquetan los datos disponibles. Mediante una metodología máquina, se utiliza un conjunto de los datos de entrada etiquetados, para generalizar comportamientos. Así, el sistema aprende a resolver el problema, clasificando aquellos datos no utilizados durante el entrenamiento mediante la decisión dura,  $d_i$ , que se muestra en la Figura 4.1.

Uno podría pensar en aplicar un clasificador no lineal que resuelva directamente el problema; sin embargo, el principal problema en el reconocimiento de patrones fMRI es el escaso número de datos respecto al elevado número de dimensiones de estos (número de vóxeles del mapa de activación). Por lo tanto, para construir un clasificador que alcance buena generalización, es necesario reducir el número de dimensiones. Siguiendo esta línea, se divide cada dato de entrada

en unidades de menor dimensión, mediante la división de los mapas de activación según las áreas funcionales a través de las técnicas estudiadas en la Sección 2.6.

La clasificación local de los datos se realiza mediante SVM no lineal (ver Sección 3.4). Por tanto, existen  $L$  máquinas SVC (véase Figura 4.1) que clasifican el dato a partir de la información contenida en cada uno de las áreas funcionales de ese dato. Esta clasificación obtenida a partir de cada uno de las  $L$  máquinas, se basa en la idea de que la activación cerebral está localizada según la funcionalidad del estímulo, y queda definido en lo que se conoce como áreas funcionales (ver Capítulo 2.6). Al disponer de un menor número de vóxeles, la utilización de un clasificador local en un área que contenga información relevante a la clasificación puede mostrar una mejorada generalización con respecto a un clasificador aplicado al mapa en su totalidad. Si el FA no contiene información, la salida del clasificador correspondiente mostrará una respuesta prácticamente aleatoria. De este modo, existirán áreas capaces en sí mismas de clasificar el problema (dependiendo de cuán complejo sea éste) y otras que no aporten información relativa a la clasificación de la tarea.

Estos comportamientos son automáticamente detectados en una etapa posterior, mediante la cual, se seleccionan aquellos con buenos resultados y combinan linealmente. Por lo tanto, la clasificación final del problema debe tener en cuenta la aportación de cada una de estas áreas. Así, se utilizan  $L$  parámetros de agregación ( $a_l$  en la Figura 4.1) que indican la relevancia de cada área o clasificador local en la resolución del problema.

## 4.2. Etiquetado de datos

Cada una de las  $N$  imágenes fMR expresadas como  $\mathbf{x}_i$  con  $i = 1, \dots, N$  son etiquetadas mediante  $\mathbf{y}_i$ , cuyo valor indica si la imagen se clasifica como el estímulo buscado o no. La etiqueta  $\{+1\}$  se aplica a aquellas imágenes correspondientes al estímulo en estudio y  $\{-1\}$  al resto.



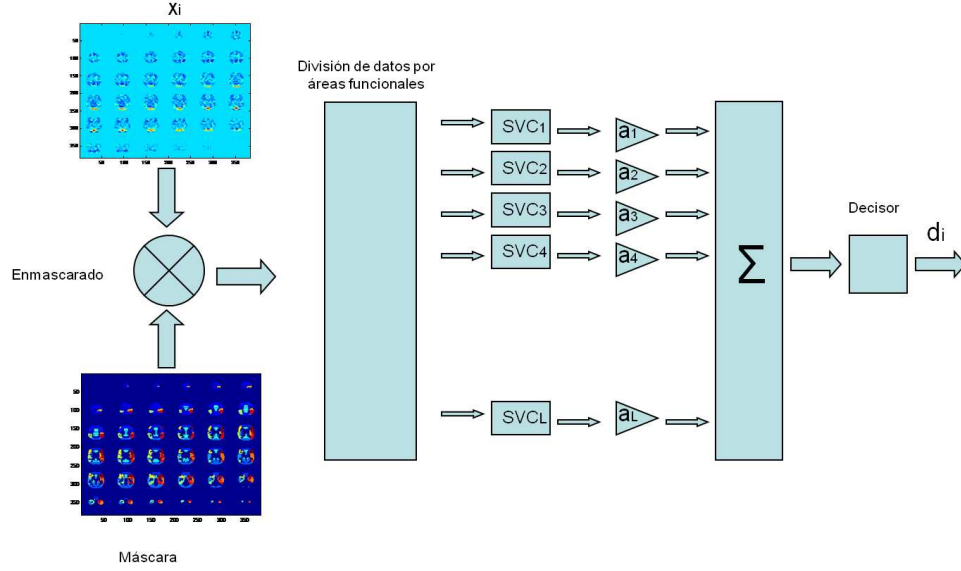


Figura 4.1: Esquema propuesto para clasificación de imágenes fMRI

### 4.3. División en áreas funcionales

Como ya se ha dicho, existen varios inconvenientes a la hora de analizar fMRIs. Esto es debido a la alta dimensión de los datos, al limitado número de estos, a las diferencias entre los individuos y a la dependencia con el método de adquisición. Con objeto de reducir el número de dimensiones de los datos sin influir en la resolución de la imagen para aquellas áreas relevantes en el estudio, se realiza una división del cerebro en  $L$  áreas funcionales. De este modo, el número de vóxeles (dimensiones) de cada una de las áreas es menor que la dimensión del mapa de activación en su totalidad.

En este trabajo, se segmentan cada uno de los  $N$  mapas de activación de entrada pertenecientes a un experimento,  $\mathbf{x}_i$ , previo conocimiento de la parcelación neuroanatómica del cerebro, en las diferentes FA a partir de las áreas de Brodmann o el atlas AAL descritos en la Sección 2.6. De ahora en adelante, se denotará a cada uno de los datos de un área como  $\mathbf{x}_i^{(l)}$  con  $l = 1, \dots, L$  e  $i = 1, \dots, N$ .

#### 4.4. Clasificación en cada área funcional

Debido a la segmentación del cerebro en  $L$  áreas funcionales, se necesitan  $L$  clasificadores SVM no lineales que tengan en cuenta la relación no lineal de los vóxeles dentro de un mismo área. Como se describió en la Sección 3.3, es necesario definir una función núcleo para reproducir el espacio lineal en el espacio de Hilbert y construir la máquina no lineal. De esta forma, es posible separar mediante un hiperplano el espacio transformado mediante el producto escalar de la transformación no lineal, obteniéndose el núcleo  $\mathbf{K}$  que se aplicará a cada una de las máquinas de clasificación no lineales (ver Figura 4.2).

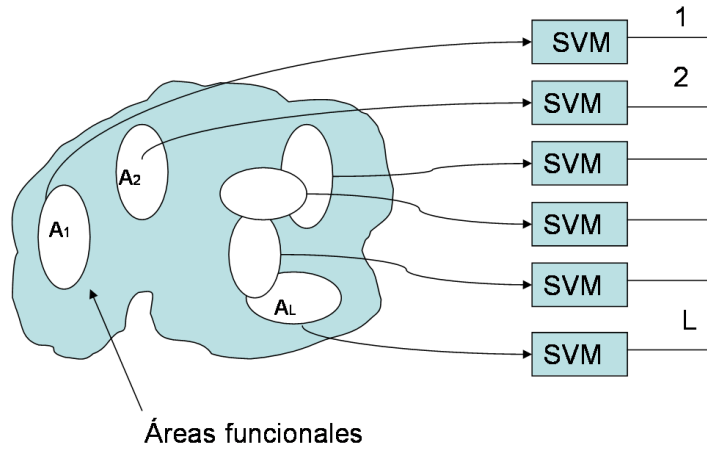


Figura 4.2: Parcelación en áreas funcionales del cerebro.

Como ya se ha explicado en la Sección 3.4 es necesario una buena elección del núcleo para el buen funcionamiento de las SVM. Se utiliza núcleos RBF (de base radial gaussiana) según se define en (4.1). De esta manera, la clasificación de los datos requiere de la elección de una serie de parámetros para el buen funcionamiento del algoritmo. Estos son  $C$  (compromiso entre el error y el coste computacional en el diseño SVM) y  $\sigma$  (desviación estándar del núcleo RBF), como se verá en la Sección 5.2.1.

$$K_{ij} = e^{\left(-\frac{\|\mathbf{x}_i - \mathbf{x}_j\|^2}{2\sigma^2}\right)} \quad (4.1)$$

Por tanto, por cada dato de entrada,  $\mathbf{x}_i$ , se realizan  $L$  clasificaciones a través de  $L$  SVM no lineales, que producen  $L$  salidas blandas,  $s_i^{(l)}$ , que serán la entrada del siguiente bloque descrito en la Sección a continuación.

## 4.5. Fusión de áreas

La fase de fusión de las clasificaciones obtenidas en cada una de las áreas, supone un punto de vital importancia, pues el objetivo principal en este proyecto consiste en determinar las áreas del cerebro que son relevantes en cada uno de los experimentos. Como se ha explicado anteriormente, la fusión se hace a través de los pesos  $a_l$ , donde  $l = 1, \dots, L$ . La salida blanda final,  $f_i$ , resultado de la clasificación del dato de entrada  $i$ , es combinación lineal de las  $L$  salidas de los clasificadores individuales,  $s_i^{(l)}$ , y los pesos de agregación  $a_l$ , con  $l = 1, \dots, L$ . Es decir, se ponderan las áreas según la información que aporten en el estudio.

Sea  $\mathbf{a} = [a^{(1)}, \dots, a^{(L)}]^T$  el vector con los  $L$  pesos de agregación calculados en la fase de entrenamiento,  $\mathbf{s}_i = [s_i^{(1)}, \dots, s_i^{(L)}]^T$  el vector con las salidas blandas de los  $L$  clasificadores del dato  $i$  y  $b$  el sesgo. La salida final,  $f_i$ , quedará como se muestra en la ecuación a continuación:

$$f_i = \mathbf{s}_i^T \mathbf{a} + b \quad (4.2)$$

De esta forma, se hace una selección entre las  $L$  áreas para poder prescindir de aquellas áreas que no sean determinantes.

Si se expresa en forma de vector las salidas blandas correspondientes a los  $N$  datos de entrada,  $\mathbf{f} = [f_1, \dots, f_N]^T$ , se tiene:

$$\mathbf{f} = \mathbf{S}^T \mathbf{a} + \mathbf{b} \quad (4.3)$$

donde  $\mathbf{S} = [\mathbf{s}_1, \dots, \mathbf{s}_N]$  es una matriz de dimensión  $(L \times N)$ .

El cálculo de los pesos de agregación,  $\mathbf{a}$ , que tiene lugar en la fase de entrenamiento del sistema, como se explicará más tarde, se ha hecho con varias técnicas para su posterior comparación. A continuación, se presentan estas técnicas, para lo cual, se distingue entre dos tipos de métodos según ofrezcan una versión dispersa o no en los pesos resultantes.

### 4.5.1. Métodos no dispersivos

#### ■ LS Estándar.

Se obtienen los parámetros de fusión  $\mathbf{a}$  aplicando el clásico algoritmo de regresión de mí-

nimos cuadrados (véase Sección 3.2). Por tanto, extrayendo la ecuación (3.7) de la página 60 al problema actual se tiene:

$$\hat{\mathbf{a}}_e = (\mathbf{S}_e \mathbf{S}_e^T)^{-1} \mathbf{S}_e \mathbf{y} \quad (4.4)$$

donde  $\mathbf{S}_e = [\mathbf{1} \quad \mathbf{S}]$  y  $\hat{\mathbf{a}}_e = [\hat{b} \quad \hat{\mathbf{a}}^T]^T$ .

■ **SVM estándar.**

Se aplica clasificación lineal de vectores soporte, según lo descrito en 3.3.1. En este caso, para la estimación de los parámetros de fusión,  $a$ , se utiliza la librería SVM [8] que minimiza la siguiente expresión:

$$\begin{aligned} \min_{\mathbf{a}, \xi} \quad & \frac{\|\mathbf{a}\|_2^2}{2} + C_{fusion} \sum_i \xi_i^k \\ \text{s.t.} \quad & y_i(\mathbf{a}^T \mathbf{s}_i + b) \geq 1 + \xi_i \\ & \xi_i \geq 0 \quad \forall i \end{aligned} \quad (4.5)$$

donde  $C_{fusion}$  es el parámetro escogido según el compromiso entre maximizar el margen y minimizar el número de errores.

#### 4.5.2. Métodos dispersivos

Se añaden las restricciones mostradas en (4.6) y (4.7). Es de gran interés la restricción de positividad (4.6), que fuerza que la combinación de las áreas se realice con pesos positivos. Esta restricción indirectamente fuerza que la solución sea dispersa ya que hace que parámetros de agregación en áreas que no aporten información sean 0. Esto significa que las salidas de los clasificadores con malos resultados no son ponderada para la salida final del sistema, es decir, se ignoran.

$$a^{(l)} \geq 0 \quad l = 1, \dots, L \quad (4.6)$$

$$\sum_{i=1}^L a^{(l)} = 1 \quad (4.7)$$

■ **LS con Restricciones de dispersión.**

Se trata de una versión modificada del algoritmo de LS estándar. Por lo tanto, se resuelve la ecuación vista en (4.4) bajo las restricciones (4.6) y (4.7), es decir:

$$\begin{aligned} & \min_{a_e} \{ \mathbf{y} - \mathbf{a}_e^T \mathbf{S}_e \}^2 \\ & \text{s.t.} \quad \sum_{l=1}^L a^{(l)} = 1 \end{aligned} \quad (4.8)$$

$$a^{(l)} \geq 0 \quad l = 1, \dots, L \quad (4.9)$$

donde  $\mathbf{S}_e = [\mathbf{1} \quad \mathbf{S}]$  y  $\hat{\mathbf{a}}_e = [\hat{b} \quad \hat{\mathbf{a}}^T]^T$ .

■ **SVM con Restricciones de dispersión.**

Modifica la máquina de clasificación SVC estándar mediante las mismas restricciones que en caso anterior. Es decir, se hace:

$$\begin{aligned} & \min_{\mathbf{a}} \frac{\|\mathbf{a}\|_2^2}{2} + C_{fusion} \sum_i \xi_i \\ & \text{s.t.} \quad y_i(\mathbf{a}^T \mathbf{s}_i + b) \geq 1 + \xi_i \\ & \quad \xi_i \geq 0 \quad i = 1, \dots, N \\ & \quad \sum_{l=1}^L a^{(l)} = 1 \\ & \quad a^{(l)} \geq 0 \quad l = 1, \dots, L \end{aligned} \quad (4.10)$$

■ **SVM norma 1.**

Como se vió en la Sección 3.5, la formulación de la SVM con norma 1 directamente nos permite obtener una solución dispersa, por lo que su aplicación para la fusión dispersa de áreas es inmediata y viene dado por la resolución del siguiente problema de optimización:

$$\begin{aligned} & \min_{\mathbf{a}, \xi} \sum_l |a^{(l)}|_1 + C_{fusion} \sum_i \xi_i \\ & \text{s.t.} \quad y_i(\mathbf{a}^T \mathbf{s}_i + b) \geq 1 - \xi_i \quad l = 1, \dots, N \\ & \quad \xi_i \geq 0 \end{aligned} \quad (4.11)$$



# Capítulo 5

## Experimentos

### 5.1. Introducción

Una vez descrito el sistema propuesto, en este capítulo se prueba dicho sistema mediante dos experimentos: un problema multiestímulo con actividad visual, motora, cognitiva y auditiva y un problema de diagnóstico de esquizofrenia.

A continuación, se muestran las técnicas empleadas para el entrenamiento y evaluación de la máquina definida en el Capítulo 4 para cada tipo de problema. Esta fase se realiza mediante las validaciones cruzadas “Leave One Out”(LOO) y “Leave Two Out”(L2O), previo conocimiento de los parámetros de libertad  $(C, \sigma^2, C_{fusion})$ , que dan mínima tasa de error de validación.

Por último, acompañando a una definición de cada uno de los experimentos, se exponen y discuten los resultados obtenidos con la representación de los parámetros de fusión, resultantes del entrenamiento del sistema junto con un estudio de las prestaciones alcanzadas tras su evaluación.

### 5.2. Entrenamiento y evaluación del sistema

#### 5.2.1. Validación de parámetros

La construcción del sistema de clasificación, requiere delimitar previamente una serie de parámetros desconocidos. Por lo tanto, se realiza una validación del problema barriendo rangos

logarítmicos en los parámetros en libertad para la búsqueda del punto óptimo donde el esquema propuesto aporta mejores prestaciones.

Se han tenido que validar tres parámetros. A partir de este momento, se hará referencia a ellos como:

- **C**: Se refiere al valor  $C$  utilizado en cada una de las  $L$  máquinas SVC no lineales. Este parámetro marca una compensación entre el número de errores de entrenamiento permitidos y el margen del clasificador, creando así un margen blando que permite algunos errores en la clasificación (Sección 3.3.1).
- $\sigma^2$ : Se refiere al parámetro utilizado en la creación del núcleo gaussiano aplicado en cada una de las  $L$  máquinas SVC no lineales (véase la ecuación (4.1)).
- $C_{fusion}$ . Se refiere al parámetro  $C$  utilizado para la determinación de los pesos de agregación o fusión,  $\mathbf{a}$ , cuando se emplean SVM lineales con y sin restricciones o con SVM con norma 1.

La selección de estos parámetros  $(C, \sigma^2, C_{fusion})$  se realiza mediante un proceso de validación cruzada. Concretamente, se aplica un *5-fold cross validation*, consistente en realizar 5 veces la validación simple. En cada una de las 5 iteraciones se construye y evalúa un modelo, usando 20% de los datos como conjunto de validación y los datos restantes como conjunto de entrenamiento. El hecho de rotar 5 veces hace posible la validación de todos los datos disponibles. A través de las etiquetas de cada dato, es posible averiguar si ha habido error en la decisión. Al final, obteniendo la media aritmética de los ratios de error obtenidos, se consigue el ratio de error para la muestra final, que se conocerá como tasa de error de validación.

Para la construcción del sistema, se utilizan los parámetros óptimos, es decir, se realiza una búsqueda de los parámetros  $(C_{op}, \sigma_{op}^2, C_{fusion-op})$  que dan lugar a una menor tasa de error de validación.

### 5.2.2. Leave One Out y Leave Two Out

Para evaluar el sistema, es necesario el cálculo de un error de test sobre un conjunto de datos no empleado durante el entrenamiento. Sin embargo, debido al escaso número de datos del que



se dispone, no resulta factible reducir aún más el conjunto de entrenamiento.

Por tanto, para la resolución del problema en este proyecto, se propone la realización de un *Leave One Out* (LOO) para el problema multiestímulo y un *Leave Two Out* (L2O) para el problema de esquizofrenia. Se trata de un test de validación cruzada computacionalmente costoso, pero que aporta la ventaja de reducir lo mínimo posible el número de datos disponibles por el entrenamiento, algo imprescindible en este caso, debido al escaso número de éstos.

Consiste en dividir los  $N$  datos disponibles en dos subconjuntos. Uno de ellos,  $(\mathbf{X}_{tst}, \mathbf{y}_{tst})$ , destinado a la evaluación del problema, estará formado por un sólo dato de test en el caso LOO y dos datos en el de L2O. El otro subconjunto constará de todos los datos menos el conjunto de test,  $(\mathbf{X}_{tr}, \mathbf{y}_{tr})$ , es decir,  $(N - 1)$  datos en LOO y  $(N - 2)$  en L2O, y será el que se utilice para el entrenamiento. De este modo, se realizan  $N$  iteraciones del LOO o  $N/2$  iteraciones del L2O, dejando en cada una de éstas un conjunto diferente para test, que evalúa el modelo creado por los restantes datos de entrenamiento.

A través de las etiquetas disponibles de cada dato, es posible averiguar si ha habido error en la decisión. Al final, obteniendo la media aritmética de los ratios de error obtenidos, se consigue el ratio de error para la muestra final, que se conocerá como tasa de error de test.

### 5.2.3. Entrenamiento

Durante la fase de validación, se realiza un entrenamiento por cada uno de los conjuntos de parámetros  $(C, \sigma^2, C_{fusion})$  con los que se quiere validar el sistema. Una vez conocidos los parámetros óptimos tras la validación,  $(C_{op}, \sigma_{op}^2, C_{fusion-op})$ , se realiza el entrenamiento final de la máquina por cada iteración del LOO o del L2O, dependiendo del tipo de problema.

En la fase de entrenamiento se abarcan fundamentalmente dos tareas:

#### 1. Entrenamiento de los clasificadores $SVM_l$ asociados a cada área.

Se entrenan  $L$  máquinas SVM no lineales (véase Figura 4.1) individualmente con el conjunto de datos de entrenamiento correspondiente a cada área,  $(\mathbf{X}_{tr}^{(l)}, \mathbf{y}_{tr})$ , con  $l = 1, \dots, L$ ,

basándose en los parámetros  $(C, \sigma^2)$  correspondientes.

## 2. Estimación de los parámetros de agregación a.

Se resuelve mediante los algoritmos propuestos en la Sección 4.5, basándose en los parámetros  $(C, \sigma^2, C_{fusion})$ .

En la estimación de los parámetros de agregación, tras la fase de enmascarado de los datos de entrenamiento para su consiguiente división en áreas funcionales, se crea por cada una de éstas un clasificador auxiliar SVM utilizando únicamente la mitad de los datos de entrenamiento (subconjuntos  $(\mathbf{X}_{tr1}^{(l)}, \mathbf{y}_{tr1})$  con  $l = 1, \dots, L$ ). Estos clasificadores evalúan la otra mitad de los datos de entrenamiento (subconjuntos  $\mathbf{X}_{tr2}^{(l)}$  con  $l = 1, \dots, L$ ), quedando las decisiones blandas de cada clasificador como vectores fila  $\mathbf{s}_{tr2}^{(l)}$  con  $l = 1, \dots, L$  (véase Figura 5.1). De este modo, uniendo los  $L$  clasificadores individuales podemos expresar las salidas de éstos como  $\mathbf{S}_{tr2} = [\mathbf{s}_{tr2}^{(1)T}, \dots, \mathbf{s}_{tr2}^{(L)T}]^T$ . Para el cálculo de los pesos, se resuelven cada uno de los métodos explicados en la Sección 4.5. Para ello, se emplea la matriz salida de los clasificadores,  $\mathbf{S}_{tr2}$  y las etiquetas correspondientes a el subconjunto TR2, es decir,  $\mathbf{y}_{tr2}$ .

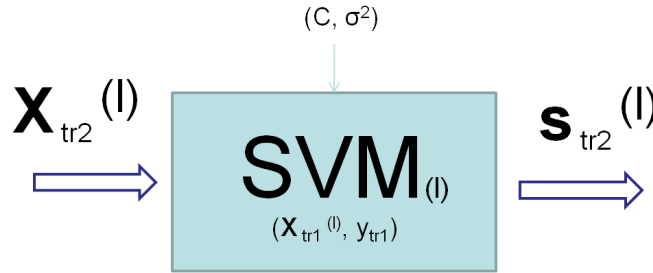


Figura 5.1: Clasificación del conjunto de datos  $\mathbf{X}_{tr2}^{(l)}$  mediante la máquina SVM  $l$ -ésima construida a partir del subconjunto  $(\mathbf{X}_{tr1}^{(l)}, \mathbf{y}_{tr1})$

### 5.2.4. Evaluación del sistema

Una vez que la máquina ha sido entrenada, se calcula el error de test de cada iteración del LOO o del L2O. El esquema seguido se muestra en la Figura 5.2, donde el dato pasa por cada una de las fases descritas en esta Sección, utilizándose las máquinas  $SVC_l$  y los parámetros de fusión  $a_l$  calculados en la fase de entrenamiento. Finalmente, a la salida obtenida,  $f_{tst}$ , (resultado de la

combinación lineal de las salidas de los clasificadores locales  $s_{tst}^{(l)}$  y los parámetros de agregación  $a_l$ ) se le asigna la etiqueta de clase  $d_{tst} \in \{+1, -1\}$  según en el lado en el que la salida del test se encuentre con respecto la frontera de decisión.

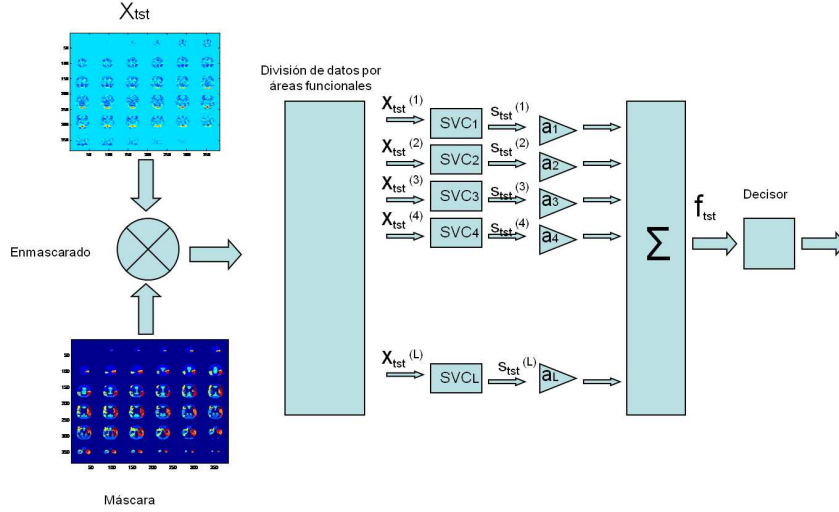


Figura 5.2: Esquema de test del dato  $\mathbf{x}_{tst}$

### 5.3. Problema multiestímulo

#### 5.3.1. Descripción del experimento

En este experimento se aplica clasificación de patrones en imágenes de resonancia magnética (fMRI) para identificar las áreas funcionales responsables de la actividad de cuatro estímulos de actividad: visual, motor, cognitivo y auditivo. La tarea visual consistía en cambios de blanco a negro a razón de 8 Hz. La tarea motora se produjo con pequeños golpes en el dedo índice derecho, dichos golpes iban al ritmo de 2 Hz. La auditiva era de discriminación silábica, es decir, los sujetos oían una grabación de sílabas y debían apretar un botón cuando oían una determinada sílaba. Por último, la tarea cognitiva consistía en cálculos mentales; los sujetos debían sumar tres números que se les mostraba y dividir la suma entre tres, tenían que apretar un botón cuando la suma fuera divisible entre tres sin resto.

Campo	# mapas t	Resolución	# mapas-t	BW	# mapas-t
1.5 T	101	324×32	76	LB	55
				HB	21
4 T	81	64× 64	25	LB	25
		32× 32	52	LB	47
				HB	5
		64× 64	29	LB	29

Tabla 5.1: Número de mapas-t adquiridos según intensidades de campo, resolución espacial, y ancho de banda(LB son 1200 Hz/pixel, HB son 2400 Hz/pixel)

### 5.3.2. Adquisición y análisis de datos

En este primer experimento, el conjunto de datos disponible consiste en  $N = 182$  mapas t o mapas de actividad cerebral (véase la Sección 2.5) correspondientes a 18 sujetos adquiridos mediante diferentes intensidades de campo (1.5 T, 4 T) como se puede ver en la Tabla 5.1. Se realizaron un total de 53 escáneres por cada estímulo, de los cuales, por diversos errores en la adquisición, se redujeron a un total de 182 mapas t.

Para el análisis de los datos se utiliza Matlab 6.5 sobre Linux en un ordenador Intel Radeon a 3.2 GHz con 512 de memoria Caché. Se realiza SPM según se describe en la Sección 2.5 utilizando SPM2 para generar los mapas-t que representan los cambios en la actividad cerebral. Los pasos de preprocesado incluyen corrección de movimiento, normalización espacial y suavizado espacial.

### 5.3.3. Normalización y parcelación

A partir de este punto, para el análisis de los datos se emplea el software Matlab 7.8 en un ordenador Intel(R) Core(TM)2 Duo CPU T6600 a 2.2 GHz, con sistema operativo Windows 7 de 64 bits.

Como ya se ha indicado en previas secciones, únicamente unas pocas áreas del cerebro contendrán información relevante para las tareas de clasificación. Además, el escaso número de datos disponible, 182, frente al elevado número de dimensiones, en torno 150000 vóxeles, hace pensar que trabajar con grupos de dimensión más pequeño, llevará a una mejor generalización del problema. Por tanto, se realiza una fase de parcelación o enmascarado, que supone segmentar los mapas de activación, previo conocimiento de la parcelación neuroanatómica del cerebro, en diferentes áreas funcionales (FA).

De este modo, de la lectura de los mapas de activación, se obtienen matrices de tres dimensiones ( $64 \times 64 \times 36$ ) que representan 147456 valores indicativos de la intensidad de cada vóxel en el mapa, según el punto en el espacio tridimensional en el que se encuentran. Para la división en FA se requiere de la utilización de una máscara con la que se pueda determinar a qué área corresponde cada vóxel del mapa. Se utiliza para ello, una máscara de Brodmann que diferencia entre  $L = 66$  FAs.<sup>1</sup> Esta máscara consiste en una matriz con las mismas características que el dato ( $64 \times 64 \times 36$ ), y representa mediante un indicador numérico a cuál de las 66 áreas corresponde el vóxel situado en la posición del espacio tridimensional al que hace referencia, indicando incluso aquellos vóxeles que quedan fuera del estudio, y por tanto pueden ser eliminados. Tras la eliminación de los vóxeles que no son de interés, se consigue pasar de las 147456 a 20687 dimensiones. La consiguiente parcelación hace que la dimensión de cada área se reduzca notablemente, donde en el caso peor, el área con mayor número de dimensiones tiene 1961 vóxeles. Por último, cada una de las áreas de los mapas de activación son normalizadas a la unidad.

#### 5.3.4. Validación

Como se ha explicado en 5.2.1 es necesario una validación de los parámetros  $(C, \sigma^2, C_{fusion})$ . Por lo tanto, se barren en rangos logarítmicos 13 valores desde  $C = 1$  a  $C = 1000$ , 17 valores de  $\sigma^2 = 0,1$  a  $\sigma^2 = 1000$  y 4 de  $C_{fusion} = 1$  a  $C_{fusion} = 1000$ , en cada uno de los métodos de fusión que se propusieron en la Sección 4.5. Los parámetros  $(C_{op}, \sigma_{op}^2, C_{fusion-op})$  con los que se obtuvo menor tasa de error en validación de cada método, son los seleccionados para el entrenamiento y evaluación del sistema. En el Anexo A se muestran gráficas de la tasa de error en validación obtenida en el barrido de los parámetros  $(C, \sigma^2)$  para la búsqueda de los parámetros óptimos.

#### 5.3.5. Agregación

En este punto, la máquina de aprendizaje busca hacer una agregación óptima de las salidas de clasificación de cada área FAs. Esta optimización se basará en el cálculo de unos pesos o parámetros de agregación que indicarán la relevancia de un determinado área para la clasificación

---

<sup>1</sup>Las divisiones de la máscara utilizada no se corresponden exactamente con las áreas de Brodmann mostradas en la Figura 2.12 ni en el apéndice C, pues algunas de ellas se encuentran subdivididas.

del estímulo deseado, cuya combinación a la salida de los 66 clasificadores, dará como resultado la salida blanda estimada. Esta fase es la que calcula los parámetros de agregación  $\mathbf{a}_l$  con  $l = 1, \dots, L = 66$  con los métodos que se presentaron en la Sección 4.5.

En este experimento se busca clasificar cuatro tipos de estímulos (visual, motor, cognitivo y auditivo) en una base de datos de  $N = 182$  datos, donde la clasificación de un estímulo supone su diferenciación con el resto. A continuación se describen los resultados obtenidos, mostrándose por cada uno de los estudios realizados dos figuras. Éstas, a su vez, contienen 5 gráficas correspondientes a cada una de las 5 técnicas implementadas en la fusión de las áreas, es decir, los métodos LS Estándar, LS con Restricciones, SVM Estándar, SVM con Restricciones y SVM-Norma 1. La primera de las dos figuras en cada estudio, muestra  $L = 66$  pesos. Cada uno de estos pesos da información de cuán relevante es la activación de ese área de Brodmann en concreto en el estímulo estudiado, es decir, representa  $\mathbf{a}\|\mathbf{w}\|_2^2$ . La segunda de las figuras, se representa la máscara, coloreada según la relevancia de los coeficientes asociados a cada zona del cerebro.

### 5.3.6. Análisis de Resultados

#### Estímulo Visual

En la Figura 5.3 se muestran los resultados obtenidos con cada una de las técnicas implementadas en la fusión de las áreas del estímulo visual. Mediante un rápido vistazo, se pueden diferenciar los métodos en los que se han utilizado las restricciones de positividad, pues, en éstos se reduce notablemente el número de pesos distinto de cero. Se trata de el método LS con Restricciones y SVM con Restricciones. Lo mismo ocurre con el método de SVM Norma 1 que aporta una solución con un mayor número de pesos nulos. La ventaja de estos métodos dispersivos es clara, se consigue seleccionar únicamente aquellas áreas de relevancia en la activación del estímulo visual. Así mismo, se observa que las áreas más importantes son comunes para cada uno de los métodos, como es el caso, de los pesos 13, 14, 15, 17, 18, 32, 50 y 61.

La Figura 5.4 muestra las zonas de activación para el estímulo visual. Los métodos LS Estándar y SVM Estándar muestran mapas de activación más confusos, ya que no se trata de métodos

Estímulo Visual	%Tasa Error TEST	Número de Áreas Seleccionadas
LS Estándar	4,40	66
LS con Restricciones	<b>2,75</b>	17
SVM Estándar	3,85	66
SVM con Restricciones	5,49	15
SVM Norma 1	6,04	49

Tabla 5.2: Tasa de error en Test del estímulo visual obtenida con el sistema propuesto.

dispersivos y presentan activación en un gran número de áreas, no quedando diferenciadas las áreas que de verdad intervienen. Así, centrando la atención en los métodos LS con Restricciones, SVM con Restricciones y SVM-Norma 1 se observa que el área de interés está en la zona occipital (áreas 13, 14, 15). Éste resultado se puede corroborar con la bibliografía utilizada (véase la Figura 2.11) donde se indica que la región visual está efectivamente en la zona occipital del cerebro. En la Figura 5.4 se puede discernir activación en el lóbulo temporal izquierdo (áreas 17, 18, 32) y, en menor medida, el lóbulo temporal derecho (áreas 50 y 61), relacionadas con una zona visual-temporal según las áreas de Brodmann (véase Figura 2.12).

Observando las tasas de error en test obtenidas (véase Tabla 5.2) se tiene que al pasar del método LS Estándar al LS con Restricciones las prestaciones mejoran, consiguiendo para este último una tasa de error en test del 2.75 %. Se ha conseguido una mejora de las prestaciones del sistema, ignorando las áreas irrelevantes en el estímulo. También se observa en la Tabla, que la tasa de error en el caso de SVM Estándar mejora con respecto LS Estándar, ya que como se explicó en la Sección 3.3.1, las técnicas de SVM poseen una buena capacidad de generalización, lo que permite obtener soluciones no sobreajustadas y presentar mejores tasas de error que el método LS. Sin embargo, en este estudio del estímulo visual, las prestaciones para el caso SVM con Restricciones, y para Norma 1 no mejoran la tasa de error. Se ha conseguido reducir el número de áreas seleccionadas con la SVM con Restricciones, dando una solución mucho más focalizada, que ayuda a entender el comportamiento del cerebro humano, pero hace empeorar la tasa de error.

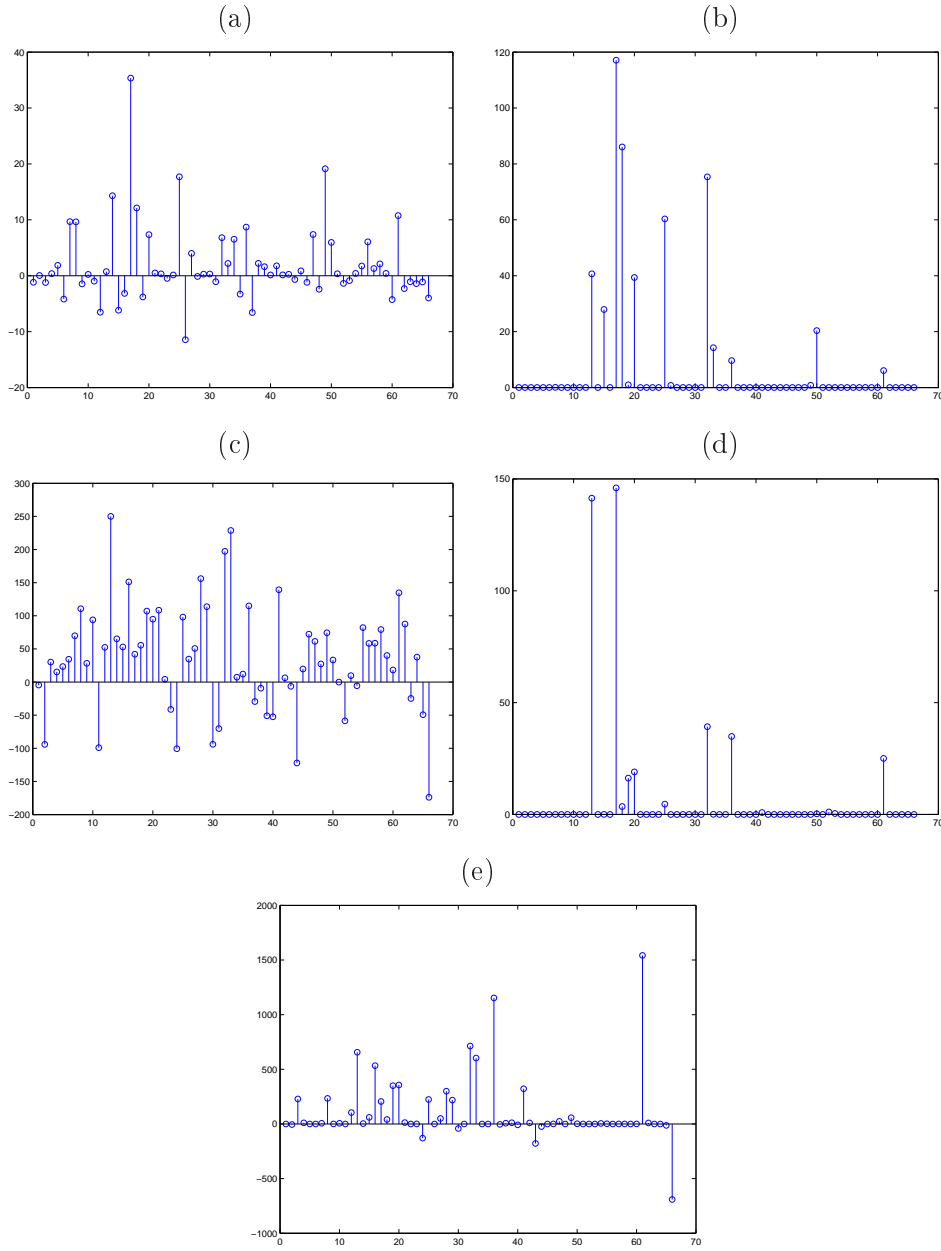


Figura 5.3: Pesos del estímulo visual: (a) LS estándar, (b) LS con Restricciones, (c) SVM Estándar, (d) SVM con Restricciones, (e) SVM norma 1.

### Estímulo Motor

Los resultados obtenidos para el estímulo motor siguen la misma tendencia que los obtenidos para el caso visual. El hecho de añadir restricciones a los métodos estándar contribuye a la obtención de una solución más focalizada (ver Figura 5.5 (b) y (d)), donde se obtiene que la mayoría



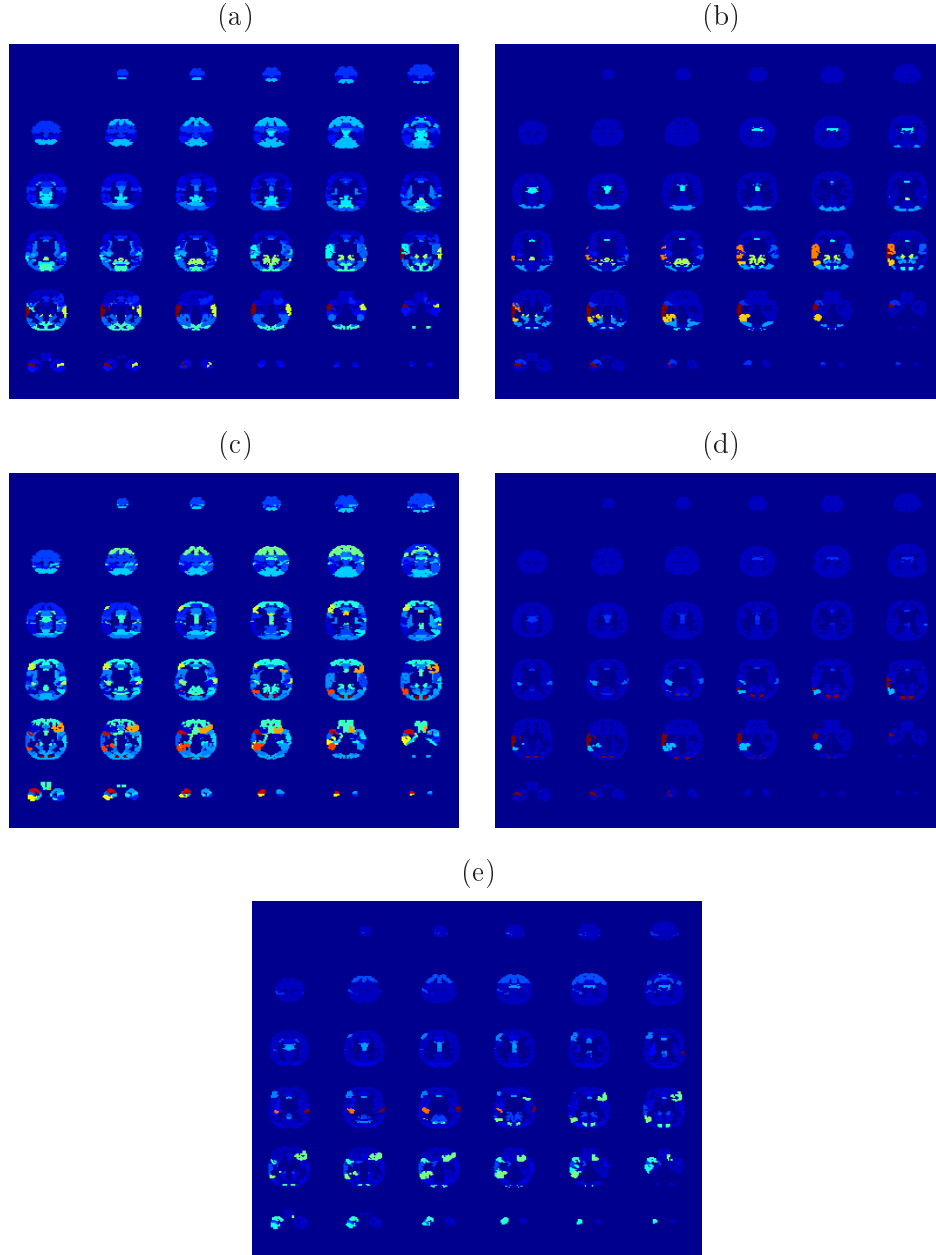


Figura 5.4: Zonas de activación del estímulo visual: (a) LS Estándar, (b) LS con Restricciones, (c) SVM Estándar, (d) SVM con Restricciones, (e) SVM Norma 1

de los pesos son nulos. Así, se llega a la conclusión de la importancia de la activación de los áreas 6, 9 y 10 en el estudio del estímulo motor, que resulta seleccionado por cada una de las técnicas aquí empleadas.

Estímulo Motor	%Tasa Error TEST	Número áreas Seleccionadas
LS Estándar	14.28	66
LS con Restricciones	8.79	8
SVM Estándar	<b>7.69</b>	66
SVM con Restricciones	12.64	11
SVM Norma 1	10.44	53

Tabla 5.3: Tasa de error en Test del estímulo motor obtenida con el sistema propuesto

En la Figura 5.6 se tienen los mapas de activación en el estímulo motor. En este caso, se observa mayor coherencia en los mapas obtenidos con los diferentes métodos, ya que el área de mayor importancia, el área 6, se encuentra relativamente diferenciado del resto y coincide en todos los métodos. La zona de mayor activación se encuentra en el giro precentral del cerebro (área 6) en el lóbulo frontal, relacionado con el área motora primaria, según la bibliografía utilizada [23]. Las áreas 9 y 10, seleccionadas por los métodos LS Estándar, SVM estándar y SVM Norma 1, se encuentran situadas en la parte más deltantera del el lóbulo frontal, y pueden estar relacionadas con el área premotora, que acompaña los movimientos voluntarios.

Las tasas de error de test en el estímulo motor se tienen en la Tabla 5.3. Al añadir restricciones al método LS Estándar se consigue mejorar notablemente las prestaciones utilizando para ello un número pequeño de áreas. La tasa de error del método SVM con Restricciones (12.64 %), sin embargo, no consigue mejorar al SVM estándar (7.69 %), debido a que al prescindir de algunas de las áreas de interés, empeoran las prestaciones, lo que manifiesta un compromiso entre el número de áreas y la tasa de error. El método SVM Estándar es el que mejores prestaciones aporta, ya que mejora a las técnicas de LS debido a su mejor generalización.

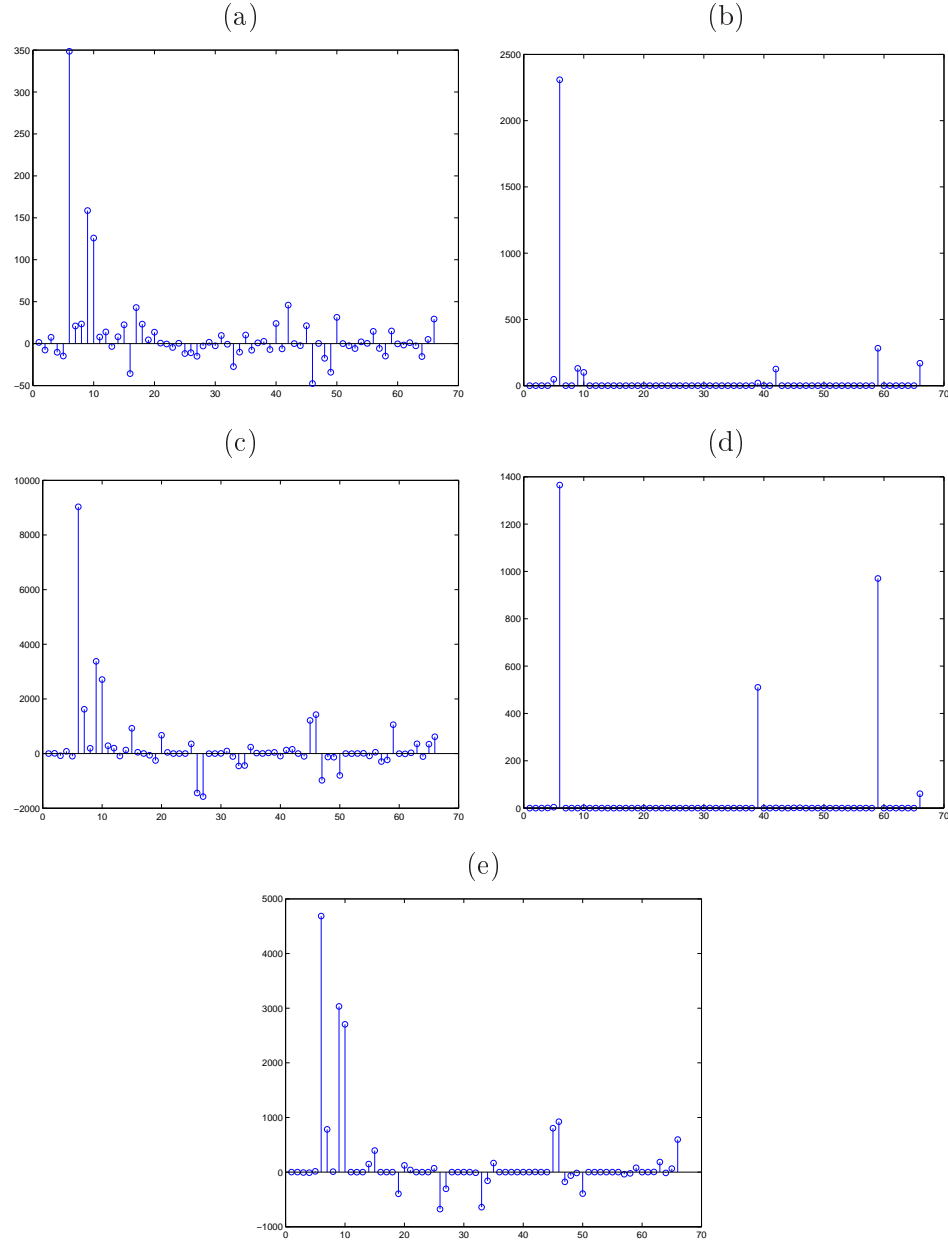


Figura 5.5: Pesos obtenidos en el estímulo motor: (a) LS Estándar, (b) LS con Restricciones, (c) SVM Estándar, (d) SVM con Restricciones, (e) SVM Norma 1

### Estímulo Cognitivo

Analizando en esta ocasión los resultados obtenidos para el estímulo cognitivo, se vuelven a tener resultados en la misma medida. El método LS con Restricciones, mejora las prestaciones de su versión estándar (véase Tabla 5.4), únicamente con la selección de 7 áreas (véase Figura 5.7).

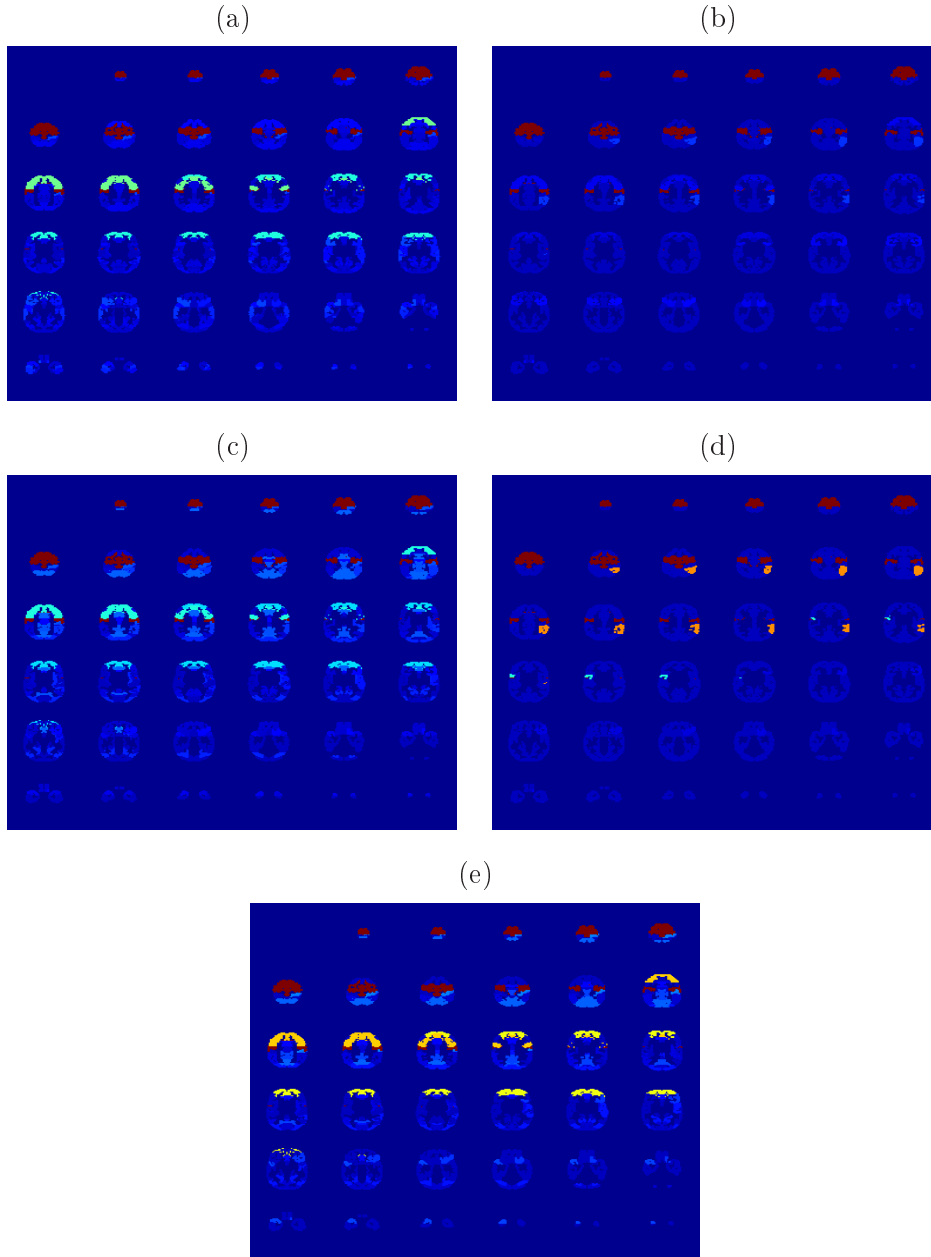


Figura 5.6: Zonas de activación del estímulo motor: (a) LS Estándar, (b) LS con Restricciones, (c) SVM Estándar, (d) SVM con Restricciones, (e) SVM Norma 1

De nuevo el método SVM Estándar ofrece una mejor generalización presentando la menor tasa de error, 7,14 %. De nuevo se obtiene que la tasa de error del método SVM con Restricciones (9.89 %) no mejora al método estándar, debido al compromiso que existe entre obtener una solución lo más dispersa posible, con la tasa de error obtenida. Sin embargo, se observa, que las

Estímulo Cognitivo	%Tasa Error TEST	Número áreas Seleccionadas
LS Estándar	15.38	66
LS con Restricciones	13.18	7
SVM Estándar	<b>7.14</b>	66
SVM con Restricciones	9.89	9
SVM Norma 1	10.99	44

Tabla 5.4: Tasa de error en Test del estímulo cognitivo obtenida con el sistema propuesto.

prestaciones, en ambos casos de SVM mejoran a los métodos LS, debido al sobreajuste de estos últimos a los datos de entrenamiento.

Los métodos LS con Restricciones (5.7(b)), SVM con Restricciones (Figura 5.7(d)), y SVM-Norma 1 (Figura 5.7(e)) coinciden en que los pesos en el estímulo cognitivo son el 6, 8, 15, 25 y 58. Si se dirige la atención a las mapas de activación del estímulo cognitivo (Figura 5.8) se tiene que estas áreas de activación se encuentran en la zona occipital y frontal. Según la bibliografía utilizada, la zona frontal está ciertamente relacionada con el estímulo cognitivo, aunque según los resultados aquí mostrados, también se muestra activación en la zona visual y motora. Esto es comprensible, pues en la tarea aplicada al sujeto en estudio está implícito la activación de varios estímulos. Se recuerda que en la tarea aplicada para el estudio del estímulo cognitivo, los sujetos debían sumar tres números que se les mostraba (actividad visual) y apretar un botón (actividad motora) cuando la suma fuera divisible entre tres sin resto.

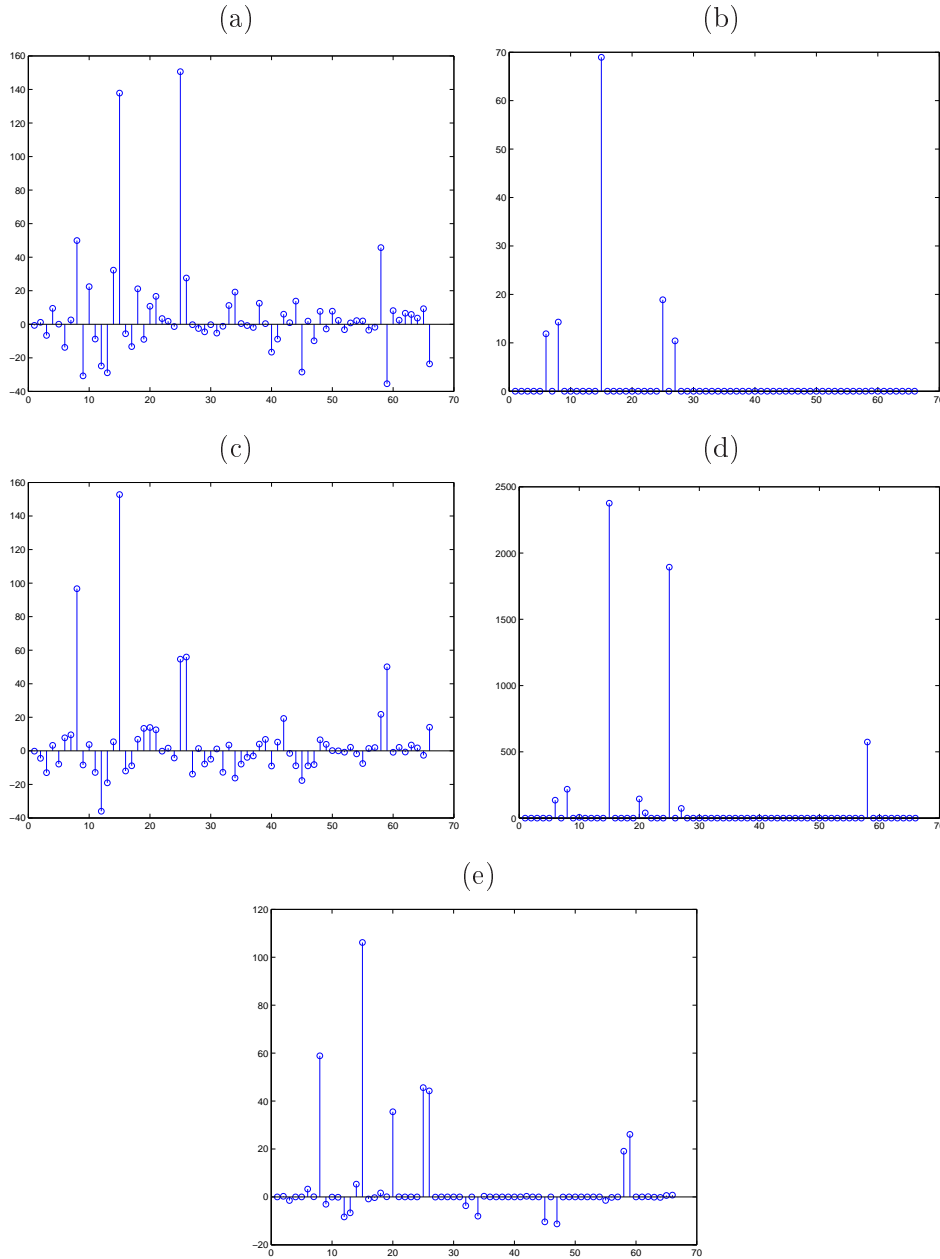


Figura 5.7: Pesos de fusión del estímulo cognitivo: (a) LS Estándar, (b) LS con Restricciones, (c) SVM Estándar, (d) SVM con Restricciones, (e) SVM Norma 1

### Estímulo Auditivo

Para finalizar con el análisis del experimento de los estímulos, se interpretan los resultados en el caso auditivo. El problema a resolver en este caso, se obtiene con una tasa de error relativamente alta (véase Tabla 5.5). En esta ocasión, la mejor tasa de error se obtiene con el método SVM con

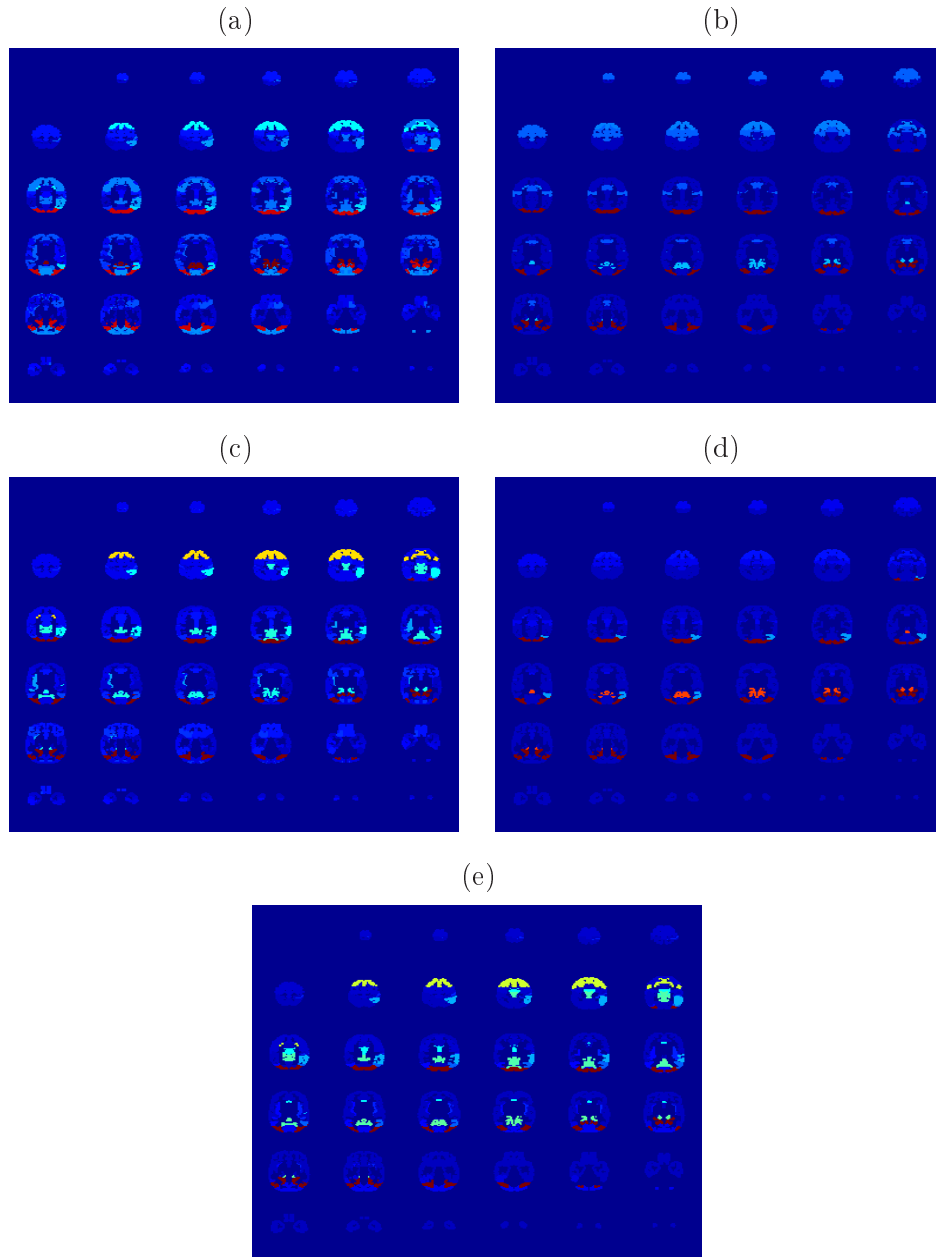


Figura 5.8: Zonas de activación del estímulo cognitivo: (a) LS Estándar, (b) LS con Restricciones, (c) SVM Estándar, (d) SVM con Restricciones), (e) SVM Norma 1

Restricciones. Se vuelve a comprobar que al introducir las restricciones a los problemas de LS y SVM estándar, se consigue delimitar el número de áreas de interés a unas pocas, mejorando en ambos casos la tasa de error. Lo mismo ocurre en el caso de SVM Norma 1. Así, se puede ver que la resolución de los distintos métodos nos lleva a resultados parecidos, obteniéndose como

áreas de interés las categorizadas como 7, 14, 16, 17, 25 y 26 que como se muestra en la Figura 5.10 corresponden al lóbulo occipital y parte interior del lóbulo temporal.

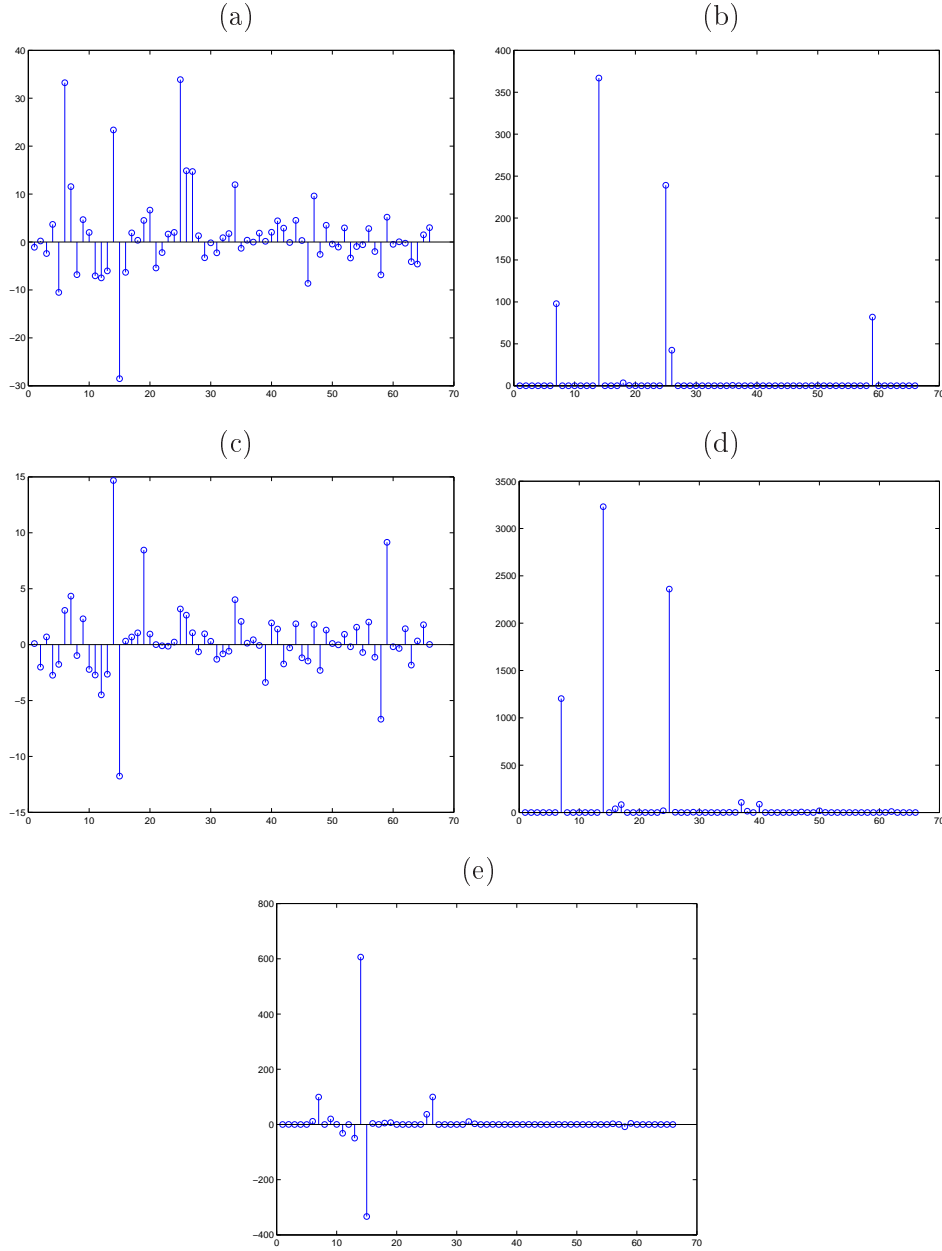


Figura 5.9: Pesos de fusión del estímulo auditivo: (a) LS Estándar, (b) LS con Restricciones, (c) SVM Estándar, (d) SVM con Restricciones, (e) SVM Norma 1



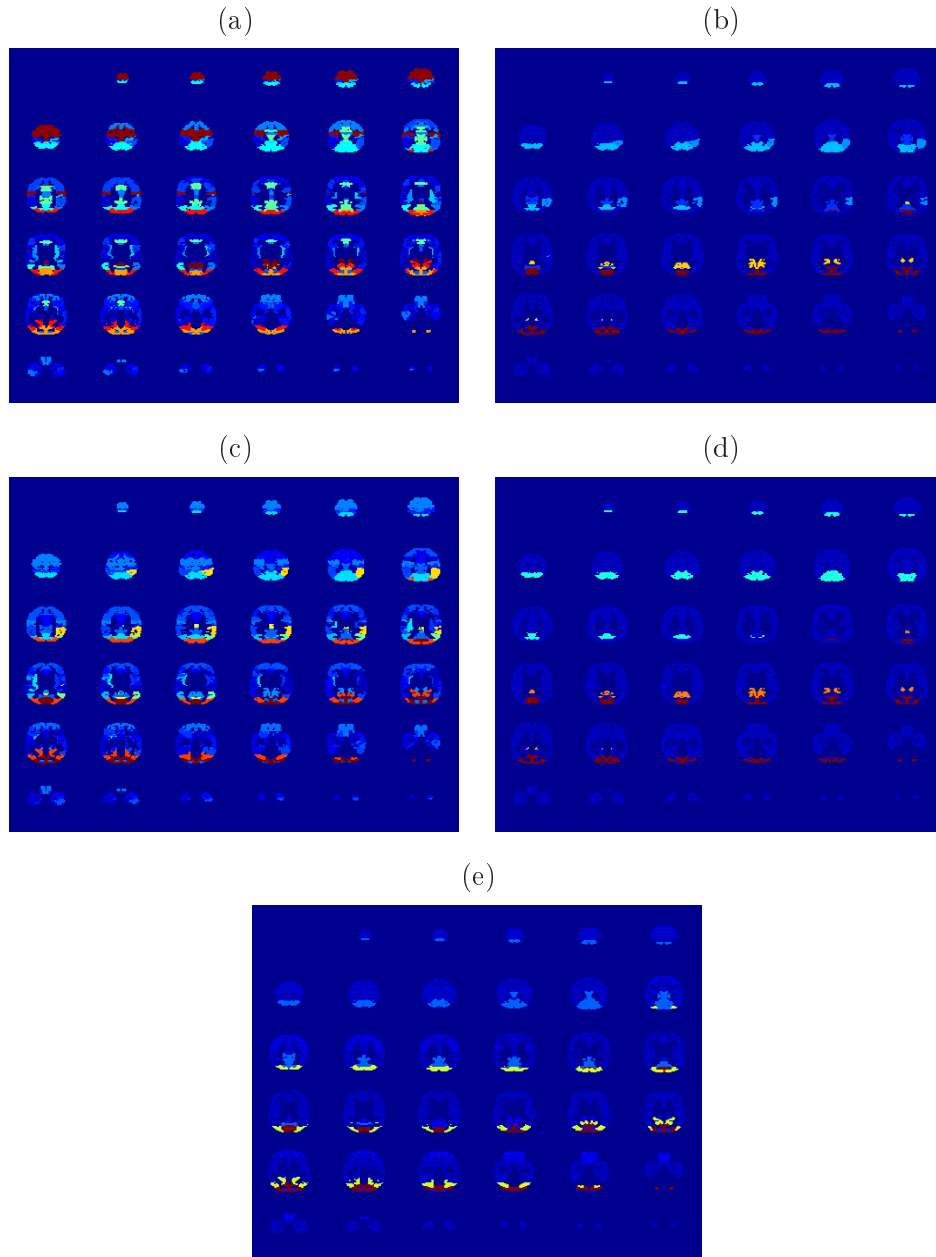


Figura 5.10: Zonas de activación del estímulo auditivo: (a) LS Estándar, (b) LS con Restricciones, (c) SVM Estándar, (d) SVM con Restricciones, (e) SVM Norma 1

### Máquina simple

Si se analizan cada uno de los problemas anteriores con una única máquina SVM no lineal, sin dividir los mapas de activación en áreas funcionales, las tasas de error de test quedarían como se muestra en la tabla 5.6. Con el sistema propuesto en este proyecto se consigue, en

Estímulo Auditivo	%Tasa Error TEST	Número áreas Seleccionadas
LS Estándar	23.08	66
LS con Restricciones	20.33	12
SVM Estándar	23.63	66
SVM con Restricciones	<b>18.68</b>	19
SVM Norma 1	22.52	36

Tabla 5.5: Tasa de error en Test del estímulo auditivo obtenida con el sistema propuesto

Visual	Motor	Cognitivo	Auditivo
3,29	8,24	6,04	15,38

Tabla 5.6: Tasa de error en Test de estímulos para una única máquina SVM

ocasiones, alcanzar tasas de error menores con la selección de unas pocas áreas de interés en el estímulo estudiado, aunque esto no ocurre siempre. Esto muestra que puede haber relaciones no lineales entre áreas que permitan reducir la tasa de error del sistema. Sin embargo, en el sistema propuesto, al suponerse relaciones lineales entre las áreas, no siempre se mejoran las prestaciones. Como ya se dijo en los objetivos, la intención de este proyecto no es obtener precisión en términos de error, si no seleccionar áreas de interés en estudios fMRI.

## 5.4. Diagnóstico de esquizofrenia

A día de hoy no es posible obtener un diagnóstico fiable de esquizofrenia, pues dicha valoración se basa en manifestaciones clínicas y la observación de impedimentos psico-sociales del paciente [11]. Por tanto, la posibilidad de clasificación basada en datos fMRI de individuos según tengan o no tengan esquizofrenia, es de enorme interés en la confirmación de diagnósticos psiquiátricos. En el presente experimento se aplica el sistema propuesto en el Capítulo 4 a una base de datos fMRI de 52 individuos. Como en el caso de estímulos, la clasificación de datos de imágenes del cerebro supone un reto debido a la alta dimensionalidad de los datos y el pequeño número de datos disponibles.

Los datos utilizados en este experimento se obtuvieron en *Mind Research Network*, en Albu-

querque, NM, como parte del *Mind Clinical Imaging Consortium*. Se obtuvieron un conjunto de datos procedentes de 52 sujetos, correspondientes a un total de 26 pacientes con esquizofrenia crónica y 26 sujetos sanos. No existían diferencias significativas en la edad, ni respecto a la proporción hombre-mujer entre los grupos de estudio.

En el desarrollo de este experimento se empleó una tarea auditiva sensorial-motora. Ésta consistía en un diseño por bloques con duración de 16 segundos on/off. El primer tono presentado dentro de un bloque era siempre el más grave, aumentando en tono consecutivamente. Tras el tono más agudo, el patrón se invertía, es decir, comenzaba la secuencia con el tono más agudo terminando con el más grave. Esto se repetía hasta completar un bloque de 16 segundos. Tras cada tono, se requería a los sujetos presionar un botón con el pulgar derecho. La duración total de la tarea era de 240 s. Se realizaron dos pruebas por sujeto.

#### 5.4.1. Adquisición y análisis de datos

En este segundo experimento, el conjunto de datos disponible consiste en  $N = 104$  mapas-t o mapas de actividad cerebral (véase la Sección 2.5), que corresponden a 2 experimentos por cada uno de los 52 sujetos. Las imágenes se obtuvieron en un escáner Siemens Sonata de 1,5 T. Los datos de fMRIs fueron preprocesados usando el paquete de software SPM5<sup>2</sup>. Los datos fueron realineados, normalizados y suavizados espacialmente.

Los mapas espaciales se crearon basados en ICA (véase Sección 2.5.3) para la descomposición de todos los datos en 20 componentes, mediante el software GIFT<sup>3</sup>. Para conocer más datos sobre la adquisición y preprocesado de este experimento, se puede consultar la bibliografía [11].

#### 5.4.2. Normalización y Parcelación

Como en el caso de los estímulos, para el análisis de los datos a partir de este punto, se emplea el software Matlab 7.8 en un ordenador Intel(R) Core(TM)2 Duo CPU T6600 a 2.2 GHz, con sistema operativo Windows 7 de 64 bits.

---

<sup>2</sup><http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm5/>

<sup>3</sup><http://icatb.sourceforge.net/>

Los mapas espaciales están formados por decenas de miles de vóxeles y el número de mapas disponibles para el entrenamiento del clasificador es muy reducido. Como ya se dicho, para construir un clasificador que consiga buena generalización se necesita reducir la dimensión de los datos. Por lo cual, para este experimento, los mapas son segmentados en diferentes FA usando una máscara AAL (véase Sección 2.6), que diferencia entre  $L = 116$  áreas funcionales.

De este modo, de la lectura de los mapas de activación se obtiene, por cada dato, una matriz de tres dimensiones ( $63 \times 53 \times 46$ ) que representan 153594 valores indicativos de la intensidad de cada vóxel en el mapa, según el punto en el espacio tridimensional en el que se encuentran. Para la división en FA se requiere de la utilización de una máscara con la que se pueda determinar a qué área corresponde cada vóxel del mapa. Se utiliza para ello, una máscara de AAL que diferencia entre  $L = 116$  FA. Esta máscara consiste en una matriz con las mismas características que el dato ( $63 \times 53 \times 46$ ), es decir, representa mediante un indicador numérico a cuál de las 116 áreas corresponde el vóxel situado en la posición del espacio tridimensional al que hace referencia, indicando incluso aquellos vóxeles que quedan fuera del estudio y, por tanto, pueden ser eliminados. Tras la eliminación de los vóxeles que no presentan información de interés, es decir, aquellos que en la máscara se indican con un 0, se consigue pasar de 153594 a 40890 dimensiones. La consiguiente parcelación hace que la dimensión de cada área se reduzca notablemente, donde en el caso peor, el área con mayor número de dimensiones tiene 1283 vóxeles. Por último, cada uno de las áreas de los mapas de activación son normalizados al máximo valor absoluto de los vóxeles del área.

### 5.4.3. Tipos de Fuentes

En este experimento, se evalúan los datos procedentes de dos tipos de fuentes, según el tipo de método de análisis hecho sobre los datos fMRI para la obtención de los mapas de activación. Además, se incluye el estudio de los datos teniendo en cuenta un análisis fMRI multifuente, es decir, de la mezcla de varias fuentes. A continuación se presentan los cuatro tipos de estudios que se realizan en este trabajo. Los dos primeros se refieren a los dos tipos de fuente empleadas como método de análisis fMRI y los dos últimos surgen como fusión de los anteriores:

1. **ICA-Default.** Se trata del método ICA no supervisado como se ha descrito en el Capítulo 2. Se descomponen los datos de entrada en una combinación lineal de fuentes independientes según una clasificación espacial de los componentes en GIFT usando una máscara procedente de la Universidad Wake Forest (WLU-Pick Atlas)<sup>4</sup>.
2. **ICA-Task.** Esta aproximación se trata de un método semi-supervisado. La red de datos está relacionada con la tarea presentada durante el experimento. También llamado ICA semi a ciegas.
3. **Fusión temprana.** Realiza una fusión de los métodos ICA-Task e ICA-Default, concatenando los datos de entrada (mapas de activación) de ambas fuentes. Esto se traduce en que para el cálculo de un nuevo núcleo de cada una de las máquinas SVM no lineales, se utiliza en cada clasificador, un vector de entradas resultante de concatenar los vectores de ICA-Default e ICA-Task.
4. **Fusión tardía.** Realiza una fusión de los métodos ICA-Task e ICA-Default, concatenando las salidas de ambos métodos. El esquema total se puede ver en la Figura 5.11, en el que la decisión final  $\mathbf{f}$ , es combinación lineal de las salidas blandas obtenidas mediante los  $L = 116$  clasificadores de la fuente ICA-Task y las  $L = 116$  obtenidas mediante la fuente ICA-Default, con los pesos  $\mathbf{a}$ . Los parámetros  $\mathbf{a}$  se calculan según se explica en la Sección 4.5, donde la matriz de entrada,  $\mathbf{S}$  está formada por  $2L = 232$  vectores fila con las clasificaciones obtenidas para ICA-Task e ICA-Default a partir del conjunto de entrenamiento TR2 (que se define en la Sección 5.2). Es decir,

$$\mathbf{S} = \begin{bmatrix} \mathbf{s}_{tr2\ Task}^{(1)} \\ \vdots \\ \mathbf{s}_{tr2\ Task}^{(L)} \\ \mathbf{s}_{tr2\ Default}^{(1)} \\ \vdots \\ \mathbf{s}_{tr2\ Default}^{(L)} \end{bmatrix}$$

---

<sup>4</sup><http://fmri.wfubmc.edu/cms/software>

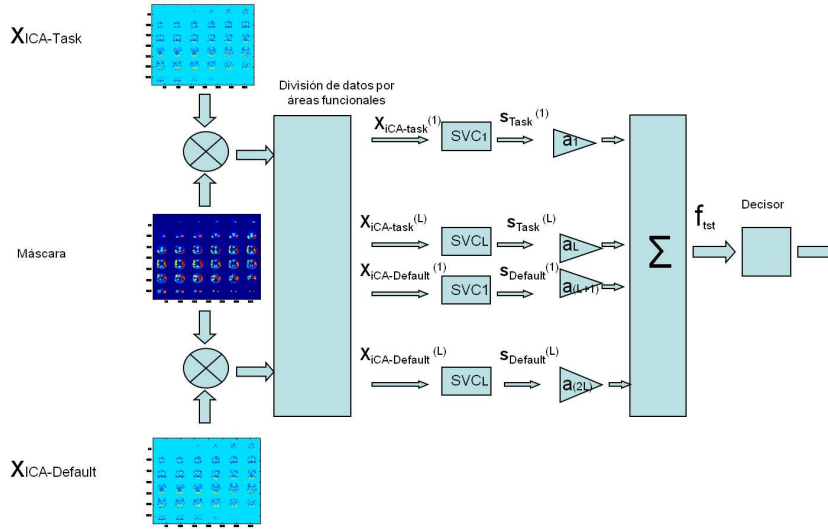


Figura 5.11: Esquema de clasificación para datos multifuente de Fusión Tardía

#### 5.4.4. Validación

Como se estudió en el caso de los estímulos, previamente al entrenamiento del clasificador, se realiza un barrido de los parámetros en libertad descritos en la Sección 5.2.1 con objeto de alcanzar un punto óptimo en la clasificación. Siguiendo del esquema propuesto en el Capítulo 4, se ha hecho una validación de los parámetros,  $(C, \sigma^2, C_{fusion})$ , barriéndose en rangos logarítmicos 13 valores desde  $C = 1$  a  $C = 1000$ , 17 desde  $\sigma^2 = 100$  a  $\sigma^2 = 100000$  y 4 de  $C_{fusion} = 1$  a  $C_{fusion} = 1000$ , en cada uno de los métodos que se propusieron en la Sección 4.5. Los parámetros  $(C, \sigma^2, C_{fusion})$  con los que se obtuvo menor tasa de error en validación, fueron los seleccionados para el entrenamiento y test de la máquina (ver Anexo B).

#### 5.4.5. Agregación

En este punto la máquina de aprendizaje busca hacer una agregación óptima de las salidas de clasificación de cada área FAs. Esta optimización se basará en el cálculo de unos pesos o parámetros de agregación que indicarán la relevancia de un determinado área para la clasificación del estímulo deseado y cuya combinación a la salida de los  $L = 116$  clasificadores, dará como resultado la salida blanda estimada. Esta fase es la que calcula los  $L = 116$  parámetros de agregación  $\mathbf{a}_l$  con  $l = 1, \dots, L$  estudiados en la Sección 4.5.

En este experimento se busca la clasificación según dos grupos, esquizofrénicos o no, en una base de datos de  $N = 104$  datos. A continuación se describen los resultados obtenidos por cada uno de los estudios, según el tipo de fuente aplicada. En cada uno, se muestran dos tipos de figuras. Éstas, a su vez, contienen 5 gráficas correspondientes a cada una de las 5 técnicas implementadas en la fusión de las áreas, es decir, los métodos LS Estándar, LS con Restricciones, SVM Estándar, SVM con Restricciones y SVM-Norma 1. La primera las dos figuras en cada estudio, muestra  $L = 116$  pesos. Cada uno de estos pesos da información de cuán relevante es la activación de ese área AAL, es decir, representa  $\mathbf{a}\|\mathbf{w}\|_2^2$ . En la segunda de las figuras, se representa la máscara coloreada según la relevancia de los coeficientes asociados a la activación de cada zona.

### 5.4.6. Análisis de Resultados

#### ICA-Default

En los resultados obtenidos en el caso de datos analizados mediante ICA-Default, se localizan áreas de variabilidad entre sujetos sanos y enfermos de esquizofrenia a través de mapas de activación obtenidos mediante un método ICA no supervisado.

A partir de la Figura 5.12 se pueden diferenciar los métodos en los que se han utilizado la restricción de positividad definida en la ecuación (4.6) de la página 76, pues, en éstos se reduce notablemente el número de pesos distinto de cero. Estos son: el método LS con Restricciones y SVM con Restricciones. Lo mismo ocurre con el método de SVM Norma 1 que aporta una solución que elimina áreas, debido a que también se trata de una técnica que ofrece una solución dispersa. La ventaja de estos métodos dispersivos es clara, se consigue seleccionar únicamente aquellas áreas de relevancia en la diferenciación de pacientes con esquizofrenia y sujetos sanos. Así, se seleccionan 44 áreas con el método LS con Restricciones y 22 áreas con el método SVM con Restricciones. Seleccionando áreas comunes en las diferentes técnicas implementadas, alguna de las áreas de interés en este estudio se puede concluir que son la 19, 35, 60, 64, 66, 67, 103 y 104.

En la Tabla 5.7 se observa que mediante los métodos no dispersivos se consiguen mejores tasas de error. La máxima tasa de acierto se da en el caso SVM estándar, siendo ésta de un 65,4 %. En este caso, las prestaciones alcanzadas mediante los métodos dispersivos de LS con Restricciones y SVM Norma 1 son muy malas, viéndose este experimento de diagnóstico de esquizofrenia más afectado por el compromiso entre las prestaciones del sistema y el número de áreas seleccionado.

A través de los mapas de activación representados en 5.13, vemos que existe activación, sobre todo, en la zona occipital (peso 103 y cercanos), en el lóbulo frontal (19) y parietal derecho (pesos 60, 64, 66).



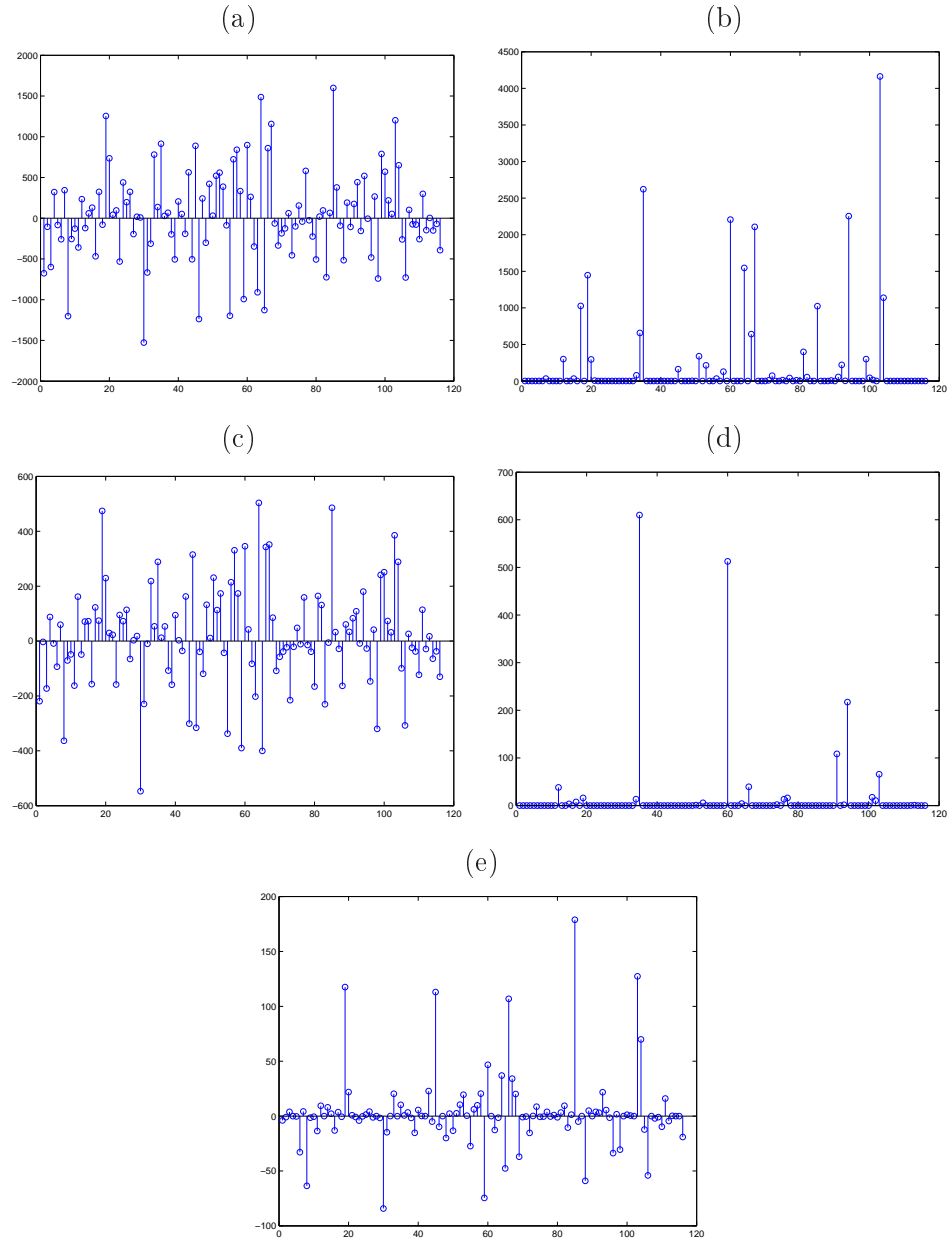


Figura 5.12: Pesos de en ICA-Default: (a) LS Estándar, (b) LS con Restricciones, (c) SVM Estándar, (d) SVM con Restricciones, (e) SVM Norma 1.

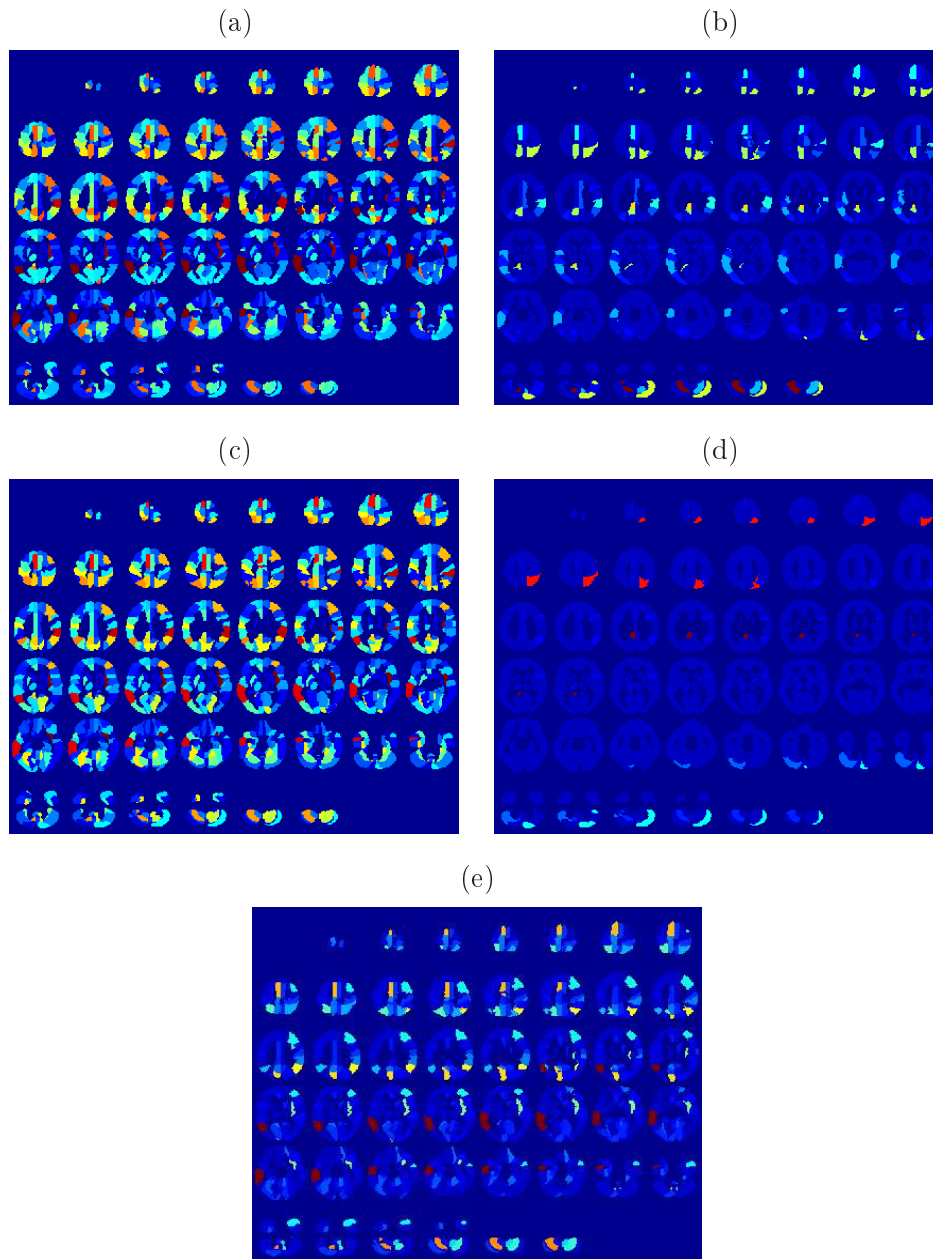


Figura 5.13: Zonas de activación en ICA-Default: (a) LS Estándar, (b) LS con Restricciones, (c) SVM Estándar, (d) SVM con Restricciones, (e) SVM Norma 1

### ICA-Task

En la Figura 5.14 se muestran los resultados obtenidos con cada una de las técnicas implementadas en la fusión de las áreas en el caso de datos analizados mediante ICA-Task. Se pueden

ICA-Default	%Tasa Error TEST	Número de Áreas
LS Estándar	35.57	116
LS con Restricciones	53.84	44
SVM Estándar	<b>34.61</b>	116
SVM con Restricciones	46.15	22
SVM Norma 1	48.07	106

Tabla 5.7: Tasa de error en ICA-Default obtenida con el sistema propuesto.

diferenciar los métodos en los que se han utilizado las restricción de positividad definida en la ecuación (4.6) de la página 76, pues, en éstos se reduce notablemente el número de pesos distinto de cero. Estos son: el método LS con Restricciones y SVM con Restricciones. Lo mismo ocurre con el método de SVM Norma 1 que aporta una solución que elimina áreas, debido a que también se trata de una técnica que ofrece una solución dispersa. La ventaja de estos métodos dispersivos es clara, se consigue seleccionar únicamente aquellas áreas de relevancia en la diferenciación de pacientes con esquizofrenia y sujetos sanos. Así mismo, se observa que las áreas más importantes son comunes en cada uno de los métodos, como es el caso, de los pesos 33, 69, 73, 74 y 77.

La Figura 5.15 muestra las zonas de activación para los datos ICA-Task. Los métodos LS Estándar y SVM Estándar muestran mapas de activación más confusos, ya que no se trata de métodos dispersivos y muestran activación en un gran número de áreas, no quedando claramente diferenciadas las áreas más importantes. Así, centrando la atención en los métodos LS con Restricciones, SVM con Restricciones y SVM-Norma 1 se observa que el área de interés en la zona frontal (33, 69, 73, 74 y 77) , en la parte superior del cuerpo calloso).

Las tasas de error que se obtiene con los datos de ICA-Task, están en torno al 30 %, como se puede ver en la tabla 5.8. En este caso, los métodos no dispersivos dan mejores probabilidades de error, siendo el LS Estándar el que mejores presentaciones aporta, con una tasa de acierto del 76 %.

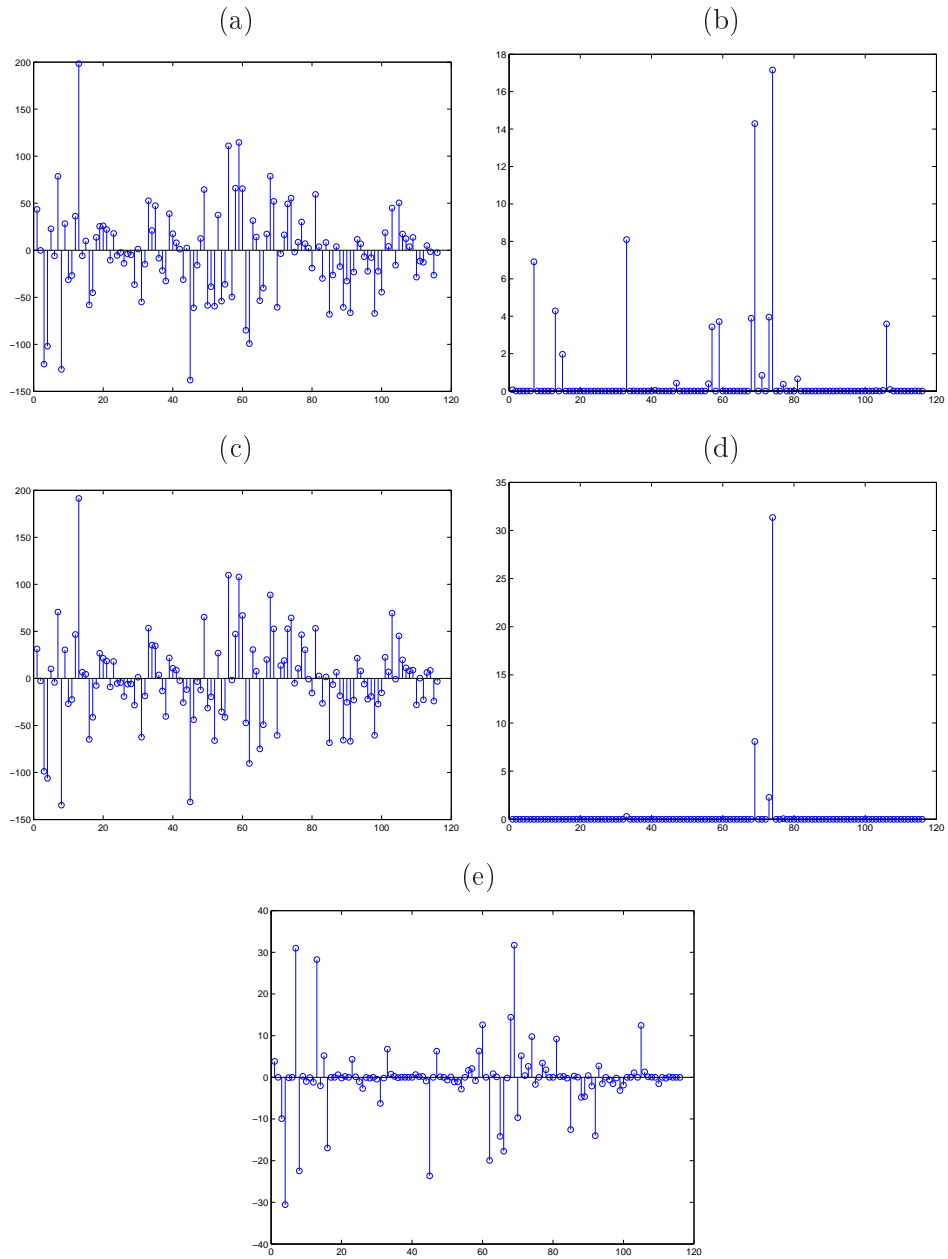


Figura 5.14: Pesos de ICA-Task: (a) LS Estándar, (b) LS con Restricciones, (c) SVM Estándar, (d) SVM con Restricciones, (e) SVM Norma 1

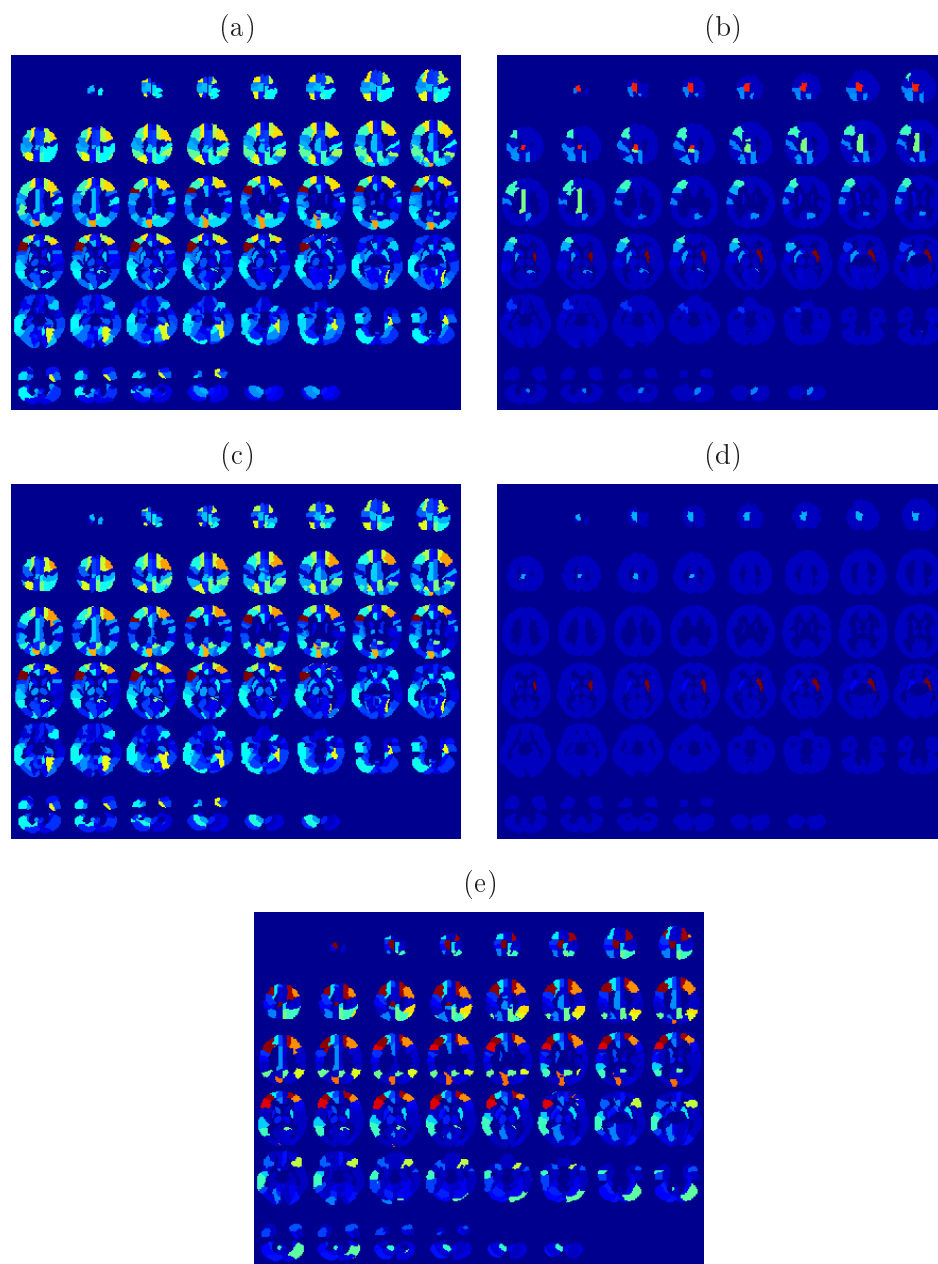


Figura 5.15: Zonas de activación en ICA-Task: (a) LS Estándar, (b) LS con Restricciones, (c) SVM Estándar, (d) SVM con Restricciones, (e) SVM Norma 1

ICA-Task	%Tasa Error TEST	Número de áreas
LS Estándar	<b>24.03</b>	116
LS con Restricciones	33.65	24
SVM Estándar	26.69	116
SVM con Restricciones	32.69	5
SVM Norma 1	30.77	48

Tabla 5.8: Tasa de error en ICA-Task obtenida con el sistema propuesto

### Fusión Temprana

Mediante la fusión de los datos de entrada ICA-Task e ICA-Default se consiguen unas tasas de error que, por lo general, empeoran excepto para el caso del método SVM estándar donde se alcanza una tasa de acierto de un 80,1% (véase Tabla 5.9). Las áreas que se seleccionan de manera común son 19, 33, 69, 71, 74, 75, 77. También se puede ver en la Figura 5.16 que existen pesos indicados como relevantes en el método SVM Estándar, como es el caso del peso 59, y que no son seleccionados por los algoritmos dispersos, pudiendo ser éste uno de los motivos de su mal funcionamiento, ya la elección de un menor número de áreas funcionales por parte de estos algoritmos dispersos, puede implicar la pérdida de la información correspondiente a esas áreas.

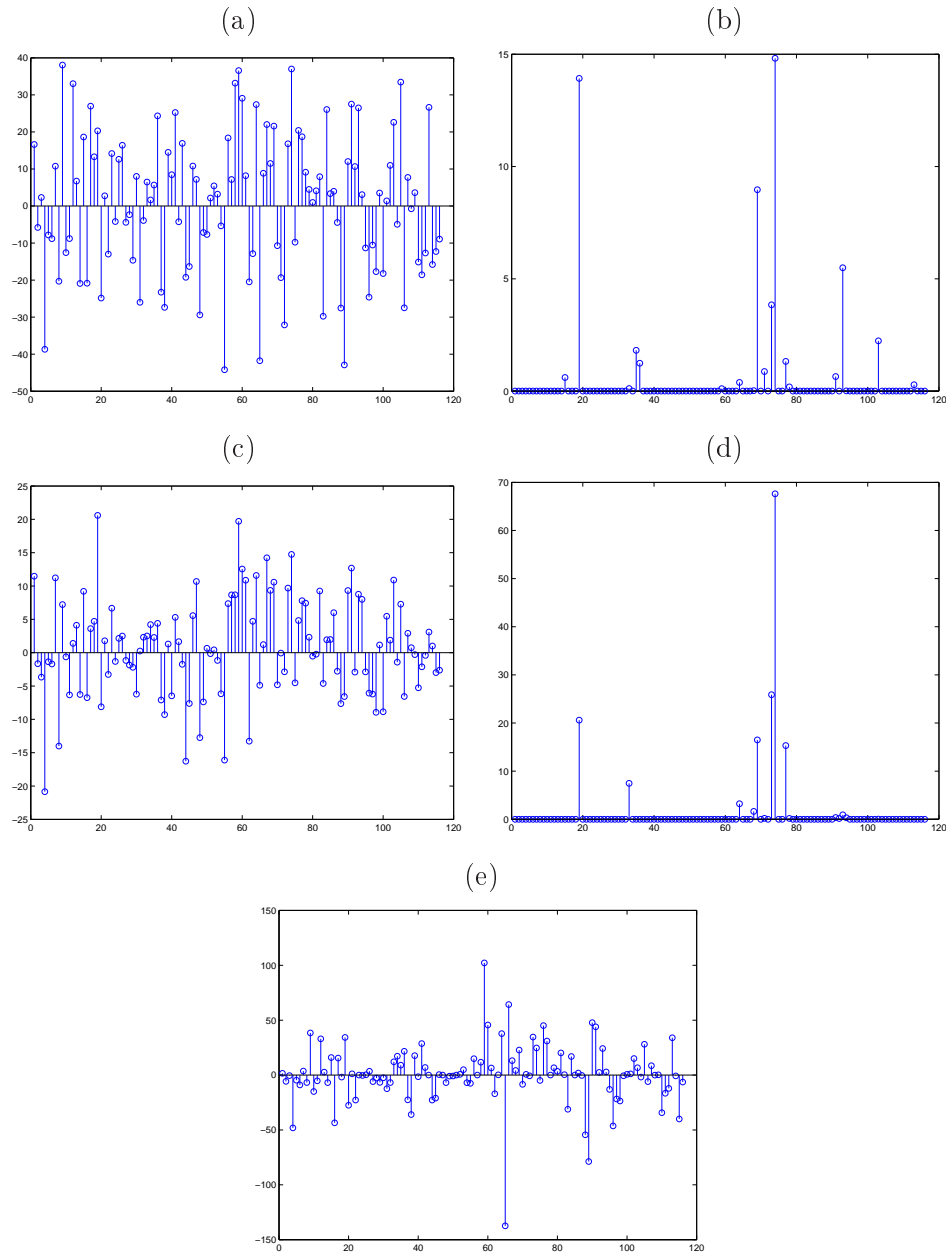


Figura 5.16: Pesos en Fusión Temprana: (a) LS Estándar, (b) LS con Restricciones, (c) SVM Estándar, (d) SVM con Restricciones, (e) SVM Norma 1

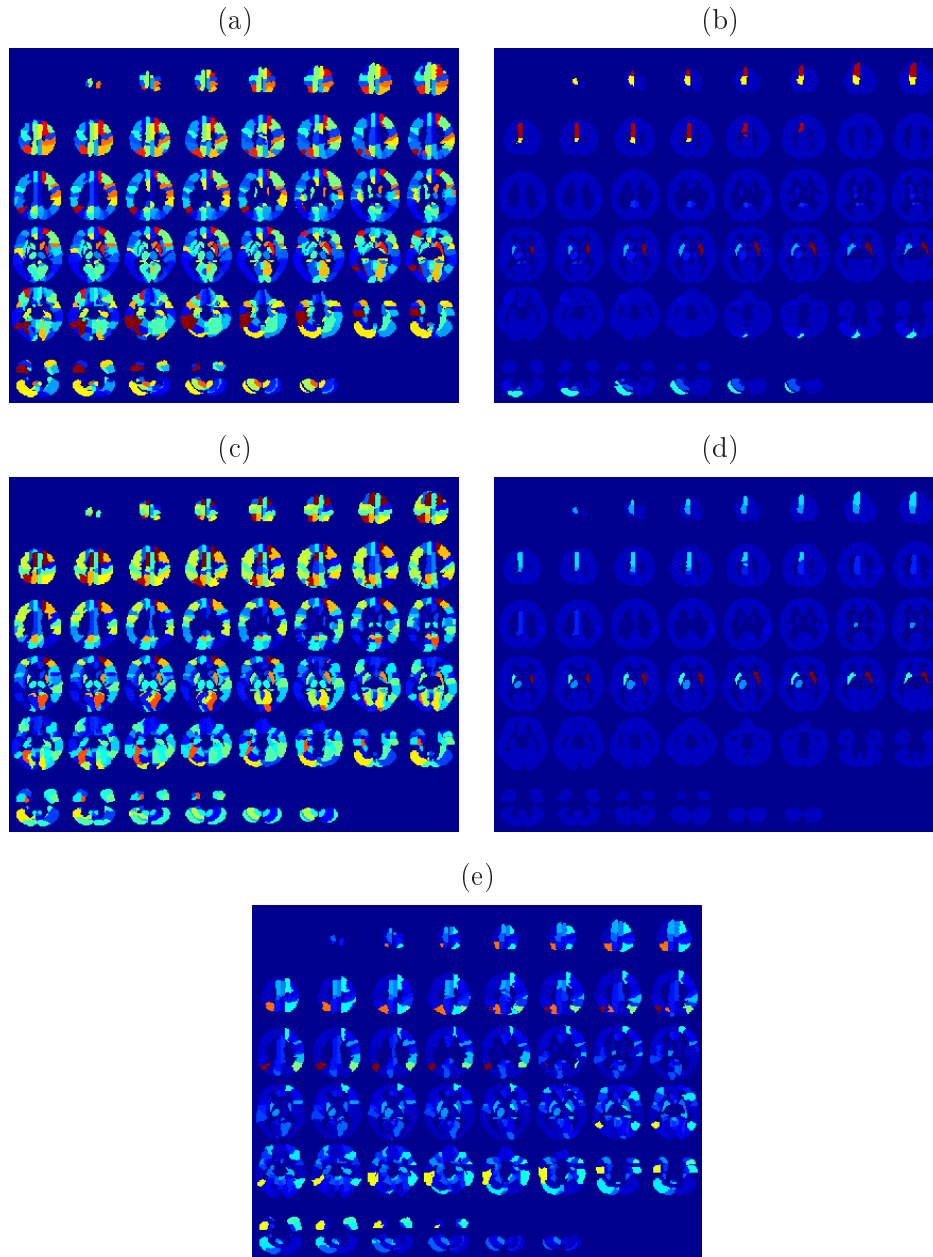


Figura 5.17: Zonas de activación en Fusión Temprana: (a) LS Estándar, (b) LS con Restricciones, (c) SVM Estándar, (d) SVM con Restricciones, (e) SVM Norma 1



Fusión Temprana	%Tasa Error TEST	Número de Áreas
LS Estándar	48.07	116
LS con Restricciones	41.34	20
SVM Estándar	<b>19.23</b>	116
SVM con Restricciones	54.80	15
SVM Norma 1	60.57	109

Tabla 5.9: Tasa de error en Fusión Temprana obtenida con el sistema propuesto

### Fusión Tardía

La Figura mostrada en 5.18 muestra  $2L = 232$  pesos. Los primeros 116 hacen referencia a los parámetros de agregación asociados a datos ICA-Task, y los 116 siguientes a los asociados a los datos ICA-Default. Se obtiene, que tanto, en los métodos dispersivos, como los que no lo son, existe una selección de los pesos correspondientes a ICA-Task, dado su mejor comportamiento, como ya se demostró cuando se analizaron las fuentes individuales de ICA-Task e ICA-Default. Así, si nos fijamos en la Tabla 5.10 se ve que el número de pesos en el peor de los casos queda reducido a la mitad. De nuevo, los métodos dispersivos seleccionan las áreas de interés, reduciendo, aún más, el número de pesos seleccionados. Así, mediante LS con Restricciones, se consigue seleccionar tan sólo 18 áreas, con una tasa de error del 28.84%.

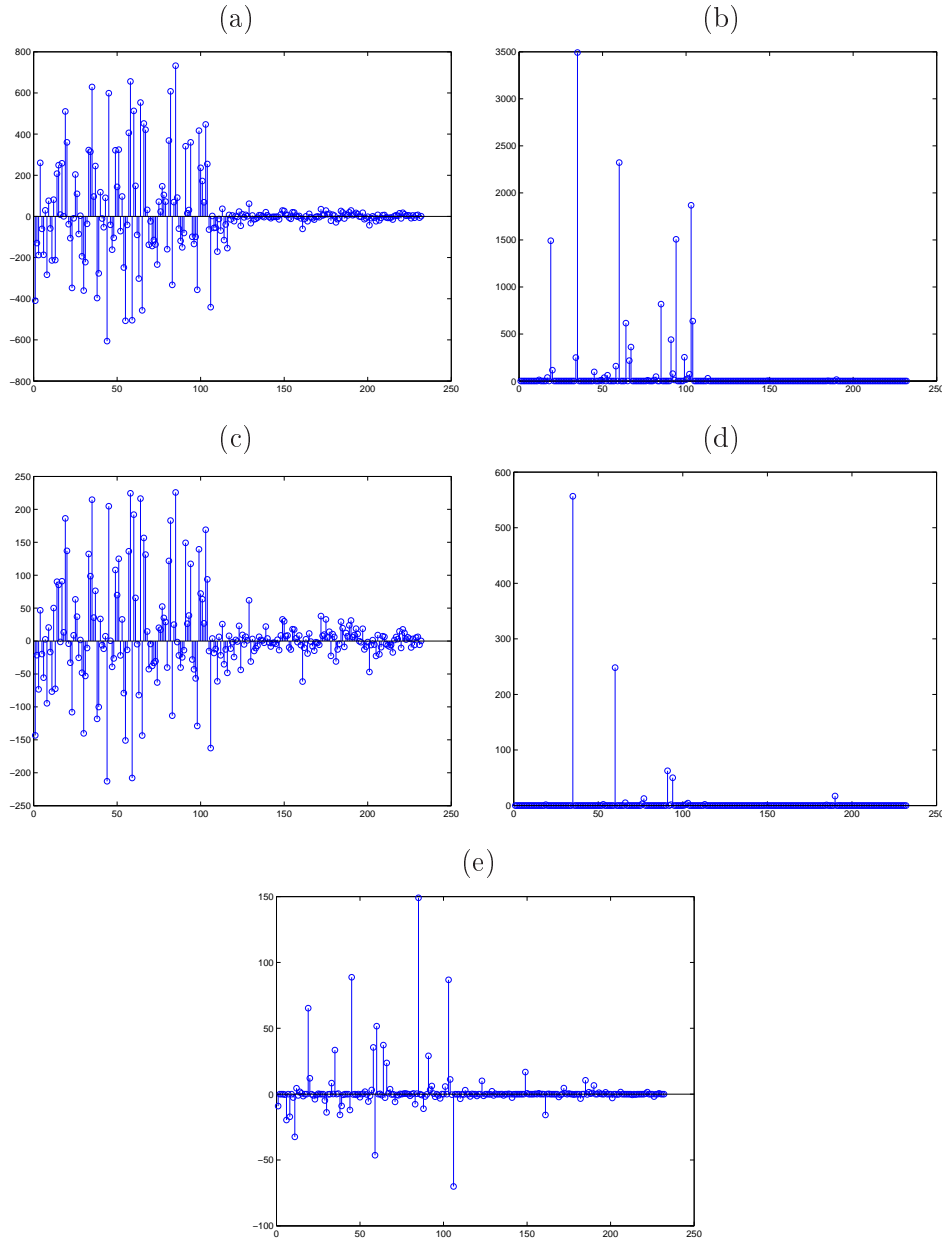


Figura 5.18: Pesos en Fusión Tardía: (a) LS Estándar, (b) LS con Restricciones, (c) SVM Estándar, (d) SVM con Restricciones, (e) SVM Norma 1.

### Máquina simple

Si se analizan cada uno de los problemas anteriores con una única máquina SVM, es decir, sin realizar previo enmascaramiento de los mapas de activación en áreas funcionales y aplicando un

Fusión Tardía	%Tasa Error TEST	Número de áreas
LS Estándar	<b>23.07</b>	118
LS con Restricciones	44.23	38
SVM Estándar	26.92	118
SVM con Restricciones	28.84	18
SVM Norma 1	28.84	

Tabla 5.10: Tasa de error en Fusión Tardía obtenida con el sistema propuesto

ICA-Task	ICA-Default	Fusión Temprana	Fusión Tardía
30.77	49.04	36.53	42.31

Tabla 5.11: Tasa de error en Test en esquizofrenia para una única máquina SVM

único clasificador no lineal, las tasas de error de test quedarían como se muestra en la tabla 5.11. Con el sistema propuesto, se consigue, en ocasiones, alcanzar tasas de error menores, únicamente empleando las áreas considerados interés en la clasificación de esquizofrenia. Como ya se dijo en los objetivos, la intención de este proyecto no es obtener precisión en términos de error, si no seleccionar áreas de interés en estudios fMRI.



## Conclusiones y Líneas Futuras

### 6.1. Conclusiones

En este Proyecto Fin de Carrera se ha planteado diseñar un sistema que a partir de mapas de activación procedentes de estudios fMRI sea capaz de localizar las áreas funcionales asociadas a la tarea o tareas involucradas en dichos estudios.

Para ello se ha propuesto un sistema modular que permite la clasificación de mapas de actividad fMRI en dos clases (según esté presente o no la actividad deseada). La arquitectura de este sistema puede dividirse en dos bloques:

- El primer bloque emplea un conjunto de SVMs no lineales cada una de ellas especializada en un área funcional.
- El segundo de los bloques realiza la fusión de las salidas de las máquinas anteriores empleando un conjunto de métodos dispersos que permiten una selección automática de las áreas relevantes para la resolución de la tarea.

En el diseño e implementación de este sistema se encuentran las principales aportaciones de este PFC:

1. La definición de un sistema modular que permite analizar relaciones no lineales entre vóxeles pertenecientes a la misma área funcional y que incluye de manera intrínseca una división en áreas funcionales para la posterior selección de las mismas.

2. La propuesta e implementación de un conjunto de algoritmos lineales de aprendizaje máquina que aportan soluciones dispersas y permiten una selección automática de las áreas funcionales involucradas en la tarea fMRI. El hecho de utilizar métodos dispersivos, ayuda a la selección de las áreas funcionales activas durante la tarea, focalizando la solución a un número de áreas pequeño y cumpliéndose, así, el objetivo propuesto en este proyecto. Con la incorporación de restricciones de positividad a los métodos LS Estándar y SVM Estándar, se consigue dicha dispersión en las soluciones, al ponderar aquellas áreas según su relevancia en el desarrollo de la tarea e ignorando por completo las áreas que no aportan información a la clasificación del problema.

La viabilidad de este sistema se ha comprobado sobre dos experimentos reales:

1. Un problema multiestímulo en el que se presentan tareas de actividad visual, motora, cognitiva y auditiva, consiguiendo localizar las áreas de activación destinadas a dichas tareas y siendo éstas coincidentes con las áreas en la bibliografía utilizada. Se logra, incluso, mejorar las prestaciones del sistema mediante los métodos definidos con condiciones de positividad respecto a los métodos estándar. Esto se consigue gracias a los pesos de agregación, ya que ignoran aquellas máquinas que no realizan una correcta clasificación. No obstante, no se consigue en todos los casos mejorar las prestaciones mediante los métodos dispersivos, lo que hace patente un compromiso entre la reducción del número de áreas y las prestaciones del sistema.
2. El diagnóstico de esquizofrenia, en el que se presenta una idea de las áreas que manifiestan variabilidad entre sujetos sanos y enfermos de esquizofrenia crónica. Se observan en este caso peores tasas de error que en el problema multiestímulo, dada la complejidad del problema. En este experimento se obtienen mejores tasas de error mediante los métodos no dispersivos, ya que la reducción del número de pesos obtenida mediante los métodos dispersivos prescinde de información que puede ser relevante en la detección. Para la clasificación de este problema es necesario un mayor número de áreas y la selección de un número pequeño de éstas implica una clara pérdida de las prestaciones. También se ha comprobado, que los resultados obtenidos cuando se analizan los datos de ICA Default no son buenos.

Es posible mejorarlos a través de los datos de ICA Task, ya que el análisis de éstos es semisupervisado y dispone de información de la tarea. Con la técnica de Fusión Temprana se seleccionan áreas de activación coincidentes con las resultantes del método ICA Task, sin embargo, las prestaciones se ven severamente afectadas por la mezcla con los datos de ICA Default. Por último, se consigue una mejora de las prestaciones, mediante el método de Fusión Tardía, en cuyos resultados se observa que los distintos métodos empleados hacen una selección de los clasificadores entrenados con datos ICA Task frente a los entrenados con ICA Default.

En ambos experimentos se ha comprobado como, en general, los métodos SVM presentan mejores prestaciones que los métodos de LS dado que se trata de una técnica que no sobreajusta tanto a los datos de entrenamiento y consigue mejor generalización. Además, se muestra consistencia entre todos los métodos propuestos, mediante la selección, en la mayoría de los casos, de áreas idénticas por cada uno.

Aplicando la clasificación de los datos con una única máquina SVM no lineal, sin hacer división por áreas funcionales, se obtienen prestaciones similares a las conseguidas con el sistema propuesto en este proyecto, contrario a la hipótesis inicial de que al dividir en áreas funcionales mejorarían las prestaciones. Esto puede ser debido a que la clasificación de cada área no tenga una relación de linealidad, tal y como inicialmente se asumió.

## 6.2. Líneas Futuras

Del PFC realizado se derivan dos líneas de trabajo inmediatas que prometen aportar ventajas suplementarias sobre los métodos ya propuestos:

1. Debido a que el objetivo perseguido de selección de áreas de activación en fMRI se logra mediante métodos dispersivos y dado que las prestaciones conseguidas mediante el método SVM con norma 1 son peores que las del resto de métodos dispersivos, se considera que la obtención de pesos negativos en este método da lugar a peores resultados, debido a que proporcionan buena solución sobreajustada. Así, se propone como línea futura analizar

el sistema propuesto a través de la fusión de parámetros mediante una técnica SVM con norma 1 y con restricciones de positividad.

2. En las conclusiones vistas en la sección anterior, se ha indicado la posible existencia de relaciones no lineales entre áreas del cerebro, a pesar de la hipótesis inicial en la que se supuso relaciones de linealidad entre éstas. Se propone, por tanto, la fusión de áreas con un método no lineal, como son los métodos de selección de características, en los que mediante un preprocesado se analizan primero las variables más relevantes, para la posterior selección de cada clasificador.
3. Otra propuesta consiste en hacer una primera selección de vóxeles por áreas y luego una selección de áreas. Para ello, sobre la arquitectura definida, se podría aplicar un método de selección de características a cada área antes de entrenar las SVM no lineales.



## Presupuesto del proyecto

En este apéndice se presentan justificados los costes globales de la realización de este Proyecto Fin de Carrera. Tales costes, imputables a gastos de personal y de material, se pueden deducir de las Tablas [7.2](#) y [7.3](#).

El desarrollo total del proyecto se divide en 4 fases. La primera fase supone la documentación por parte del ingeniero encargado del proyecto. La segunda fase consiste en investigación e implementación de los métodos propuestos. La tercera supone la realización de pruebas por parte del sistema creado y por último, la cuarta fase, que supone la redacción de la memoria en la que también interviene el ingeniero proyectante. En la Tabla [7.1](#) se definen las distintas fases, junto al número de horas dedicado a cada una.

En la Tabla [7.2](#) se recogen los costes de material desglosados en la obtención de datos fMRI, la amortización del equipo informático y documentación. Para la obtención de las fMRIs se realizan

Tabla 7.1: *Fases del Proyecto*

<b><i>Fase 1</i></b>	<i>Documentación</i>	150 horas
<b><i>Fase 2</i></b>	<i>Implementación de los métodos propuestos</i>	1200 horas
<b><i>Fase 3</i></b>	<i>Realización de pruebas</i>	350 horas
<b><i>Fase 4</i></b>	<i>Redacción de la memoria del proyecto</i>	250 horas

Tabla 7.2: *Costes de material*

<i>Máquina MR</i>	420 horas	600 € /hora	252000 €
<i>Ordenador</i>		400 €	400 €
<i>Documentación</i>		250 €	250 €
TOTAL	252650		

Tabla 7.3: *Coste de personal*

Personal	Horas de trabajo	€/hora	Total (€)
1 Ingeniero Junior	1480	20	29600
2 Investigadores	420	33	27720
TOTAL	57320		

53 escáneres de 1 hora por cada uno de las tareas en el experimento mutiestímulo y 104 escáneres de duración 2 horas en el experimento de esquizofrenia, es decir, un total de 420 horas. El coste total de material asciende a 252650 €.

A partir de estos datos, el presupuesto total es el mostrado en la Tabla 7.4.

Tabla 7.4: *Presupuesto*

Concepto	Importe
Costes personal	57320 €
Costes material	252650 €
Base imponible	309970 €
I.V.A. (18 %)	55794,6 €
TOTAL	365764,6 €

# APÉNDICES



## Errores de Validación en Estímulos

En este anexo se muestran los datos relacionados con la búsqueda de los parámetros óptimos durante la validación del experimento de estímulos (véase la sección 5.3). Las Tablas A.1, A.2, A.3 y A.4, muestran los parámetros óptimos ( $C_{op}, \sigma_{op}^2, C_{fusion-op}$ ) que dan menor tasa de error de validación. Las Figuras A.1, A.2, A.3 y A.4 representan las tasas de error en validación respecto a de los parámetros ( $C, \sigma^2$ ), para la búsqueda del mínimo error.

Método	C	$\sigma^2$	$C_{fusion}$
LS Estándar	3,16	100	-
LS con Restricciones	56,23	5,62	-
SVM Estándar	177,82	5,62	1000
SVM con Restricciones	562,34	3,16	1000
SVM Norma 1	1000	10	1000

Tabla A.1: Parámetros óptimos en el estímulo visual

Método	C	$\sigma^2$	$C_{fusion}$
LS Estándar	17,78	562,34	-
LS con Restricciones	316,22	100	-
SVM Estándar	316,22	316,22	1000
SVM con Restricciones	177,82	17,78	1000
SVM Norma 1	562,34	177,82	1000

Tabla A.2: Parámetros óptimos en el estímulo motor

Método	C	$\sigma^2$	$C_{fusion}$
LS Estándar	10	177,82	-
LS con Restricciones	5,62	1	-
SVM Estándar	3,16	3,16	1000
SVM con Restricciones	562,34	31,62	1000
SVM Norma 1	3,16	3,16	100

Tabla A.3: Parámetros óptimos en el estímulo cognitivo

Método	C	$\sigma^2$	$C_{fusion}$
LS Estándar	5,62	31,62	-
LS con Restricciones	100	31,62	-
SVM Estándar	1,77	1	1
SVM con Restricciones	1000	56,23	1000
SVM Norma 1	31,62	31,62	1

Tabla A.4: Parámetros óptimos en el estímulo auditivo

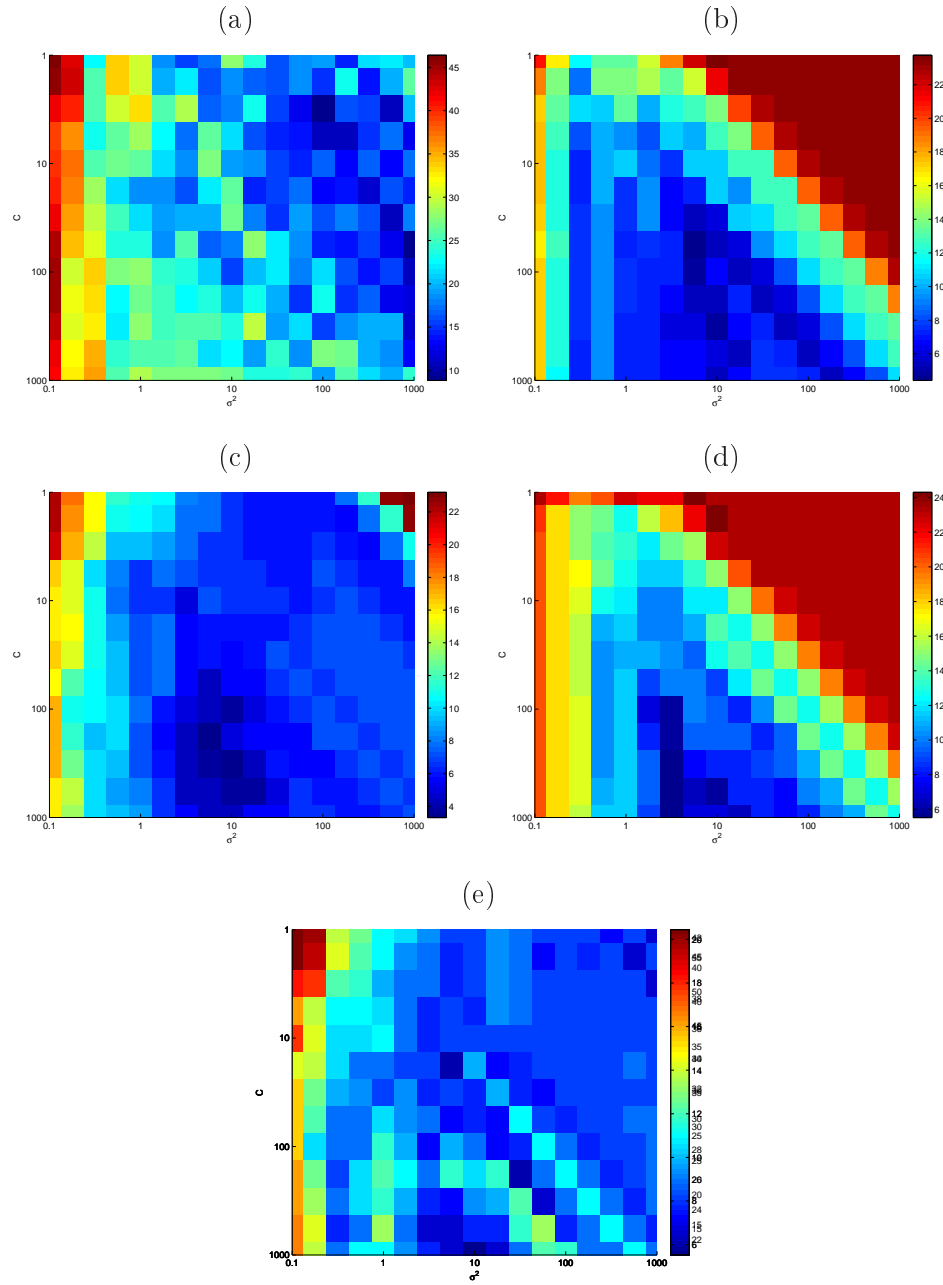


Figura A.1: Búsqueda de parámetros óptimos. Tasa de errores de validación para cada par de valores  $(C, \sigma^2)$  en el estímulo visual: (a) LS estándar, (b) LS con restricciones, (c) SVM estándar, (d) SVM con restricciones, (e) SVM norma 1

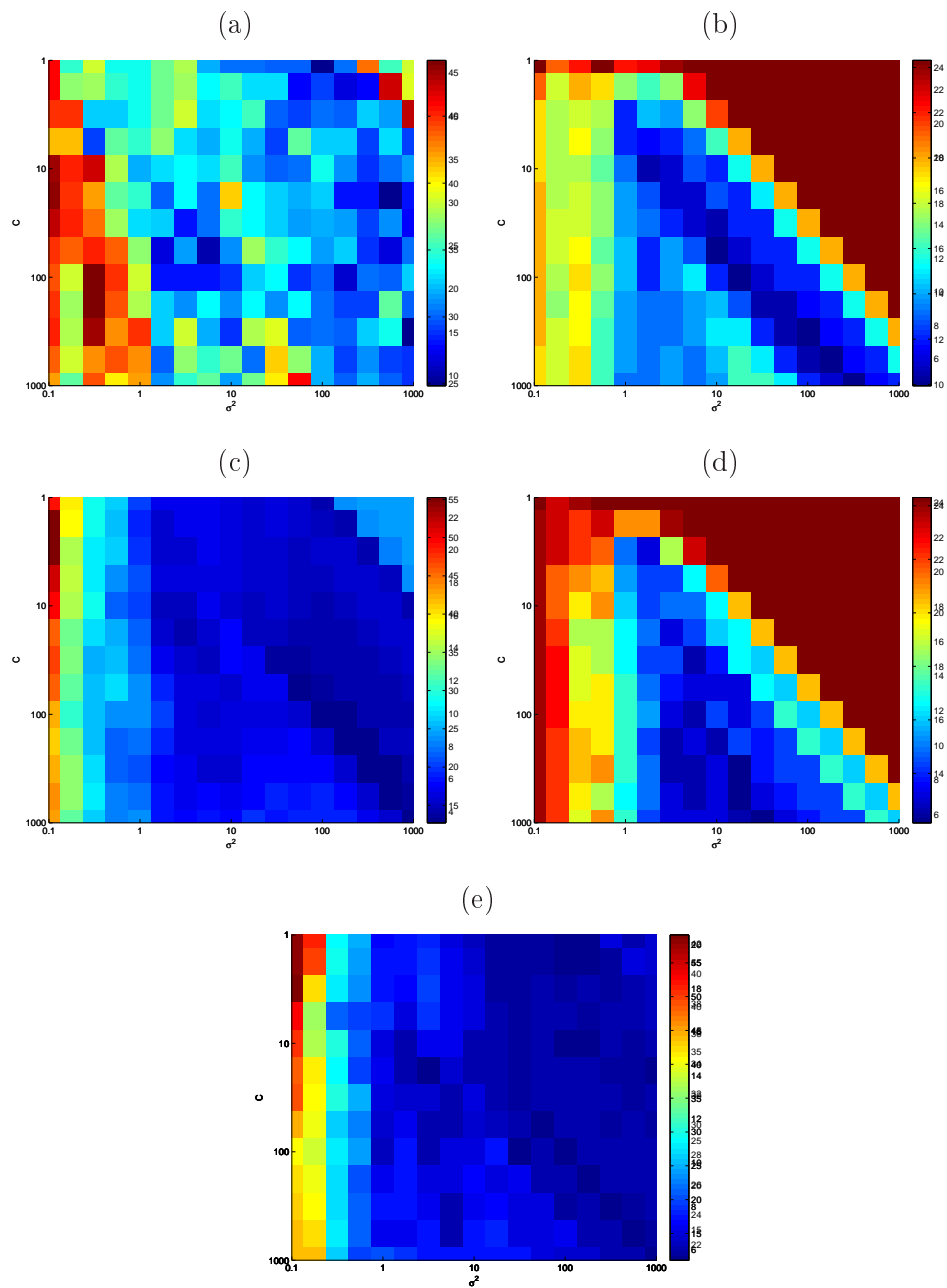


Figura A.2: Errores de validación para el estímulo motor: (a) LS estándar, (b) LS con restricciones, (c) SVM estándar, (d) SVM con restricciones, (e) SVM norma 1



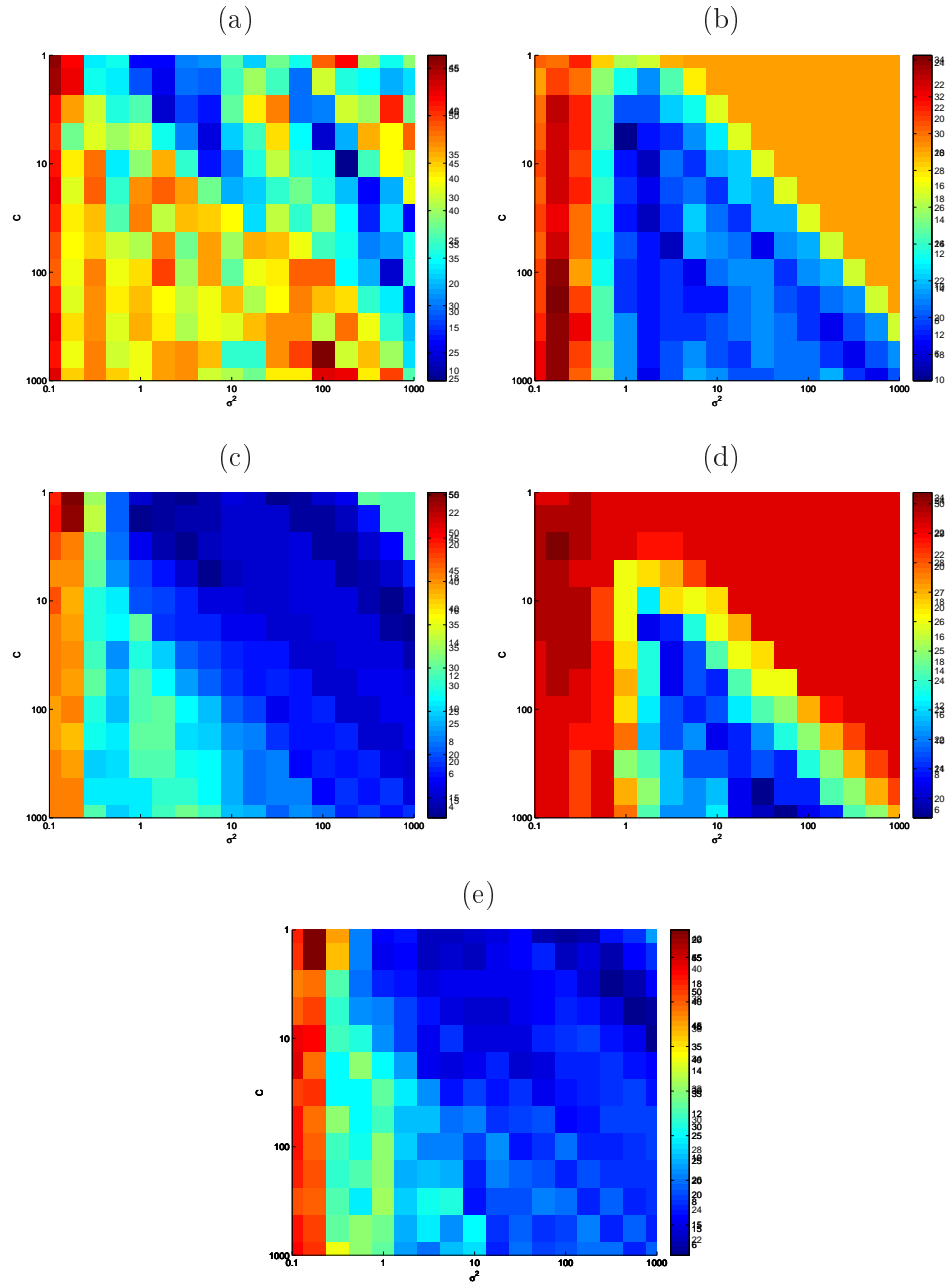


Figura A.3: Errores de validación para el estímulo cognitivo: (a) LS estándar, (b) LS con restricciones, (c) SVM estándar, (d) SVM con restricciones, (e) SVM norma 1

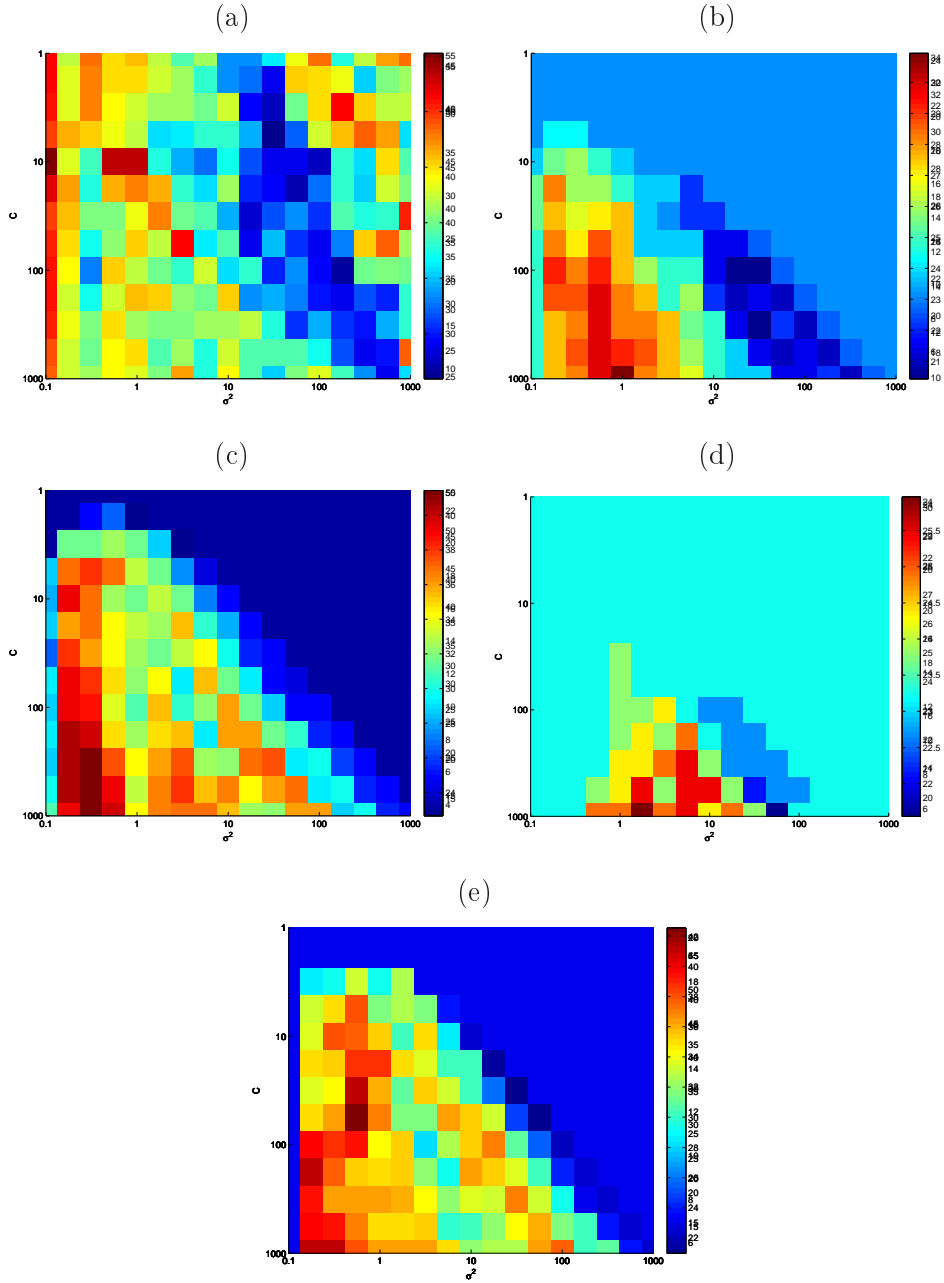


Figura A.4: Errores de validación para el estímulo auditivo: (a) LS estándar, (b) LS con restricciones, (c) SVM estándar, (d) SVM con restricciones, (e) SVM norma 1

# APÉNDICE B

## Errores de Validación en Esquizofrenia

En este anexo se muestran los datos relacionados con la búsqueda de los parámetros óptimos durante la validación del experimento de esquizofrenia (véase la sección 5.4). Las Tablas B.1, B.2 y B.3 muestran los parámetros óptimos  $(C_{op}, \sigma_{op}^2, C_{fusion-op})$  que dan menor tasa de error de validación. Las Figuras B.1, B.2 y B.3 representan las tasas de error en validación respecto a de los parámetros  $(C, \sigma^2)$ , para la búsqueda del mínimo error.

Método	C	$\sigma^2$	$C_{fusion}$
LS Estándar	17,78	562,34	-
LS con Restricciones	3,16	316,23	-
SVM Estándar	17,78	562,34	1000
SVM con Restricciones	1,78	177,83	1000
SVM Norma 1	1,78	177,83	1000

Tabla B.1: Parámetros óptimos en ICA-Task

Método	C	$\sigma^2$	$C_{fusion}$
LS Estándar	316,23	5623,41	-
LS con Restricciones	1000	5623,41	-
SVM Estándar	100	1778,28	1000
SVM con Restricciones	56,23	316,23	1000
SVM Norma 1	10	316,23	1000

Tabla B.2: Parámetros óptimos en ICA-Default

Método	C	$\sigma^2$	$C_{fusion}$
LS Estándar	3,16	100,00	-
LS con Restricciones	1,78	316,23	-
SVM Estándar	1	100,00	562,34
SVM con Restricciones	5,62	1000,00	1000
SVM Norma 1	5,62	177,83	1000

Tabla B.3: Parámetros óptimos en Fusión Temprana

Método	C	$\sigma^2$	$C_{fusion}$
LS Estándar	17,78	562,34	-
LS con Restricciones	3,16	316,23	-
SVM Estándar	17,78	562,34	1000
SVM con Restricciones	1,78	177,83	1000
SVM Norma 1	1,78	177,83	1000

Tabla B.4: Parámetros óptimos en Fusión Tardía

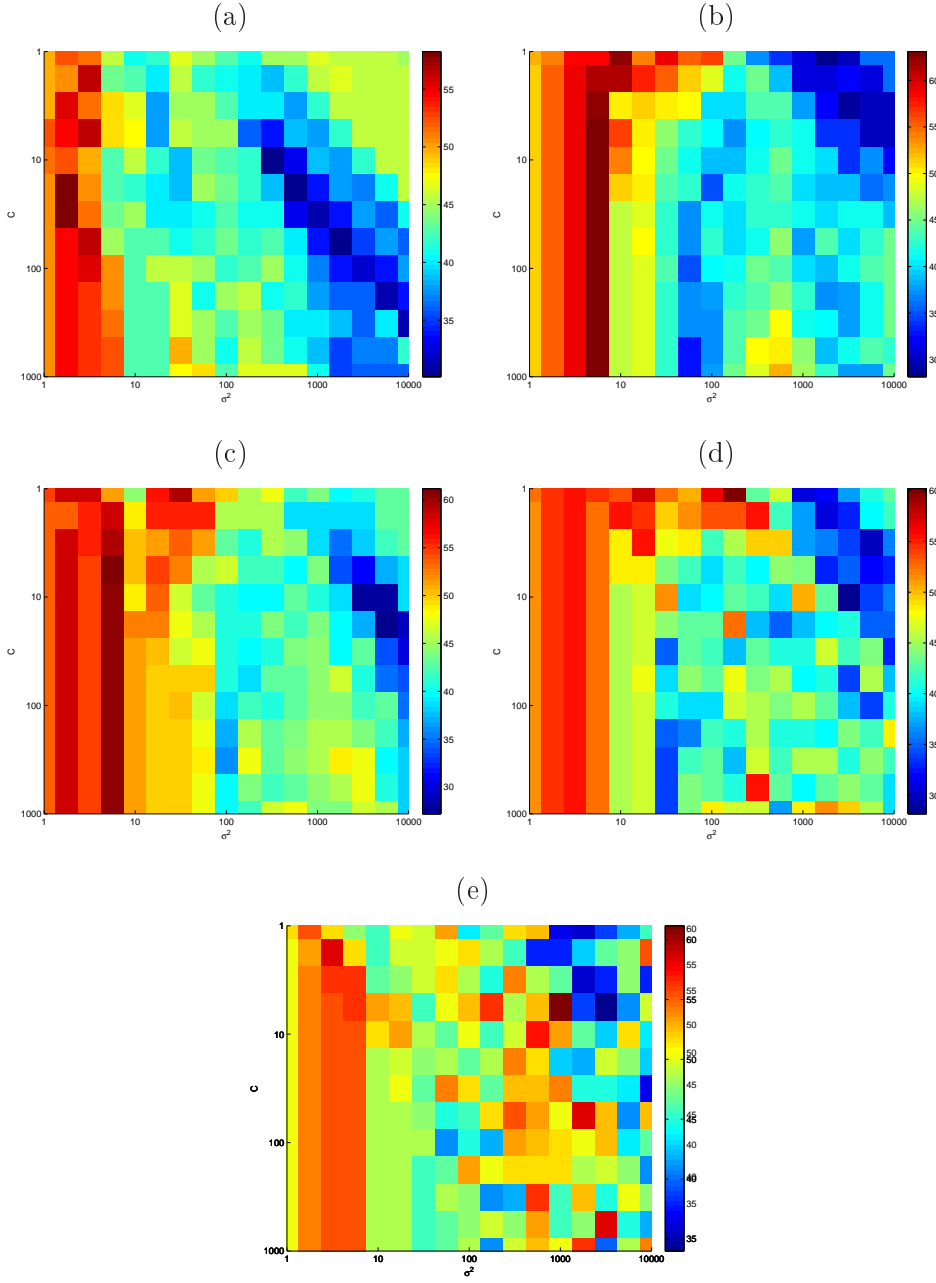


Figura B.1: Errores de validación para esquizofrenia, ICA-Task: (a) LS estándar, (b) LS con restricciones, (c) SVM estándar ( $C_{fusion} =$ ), (d) SVM con restricciones ( $C_{fusion} =$ ), (e) SVM norma 1 ( $C_{fusion} =$ ).

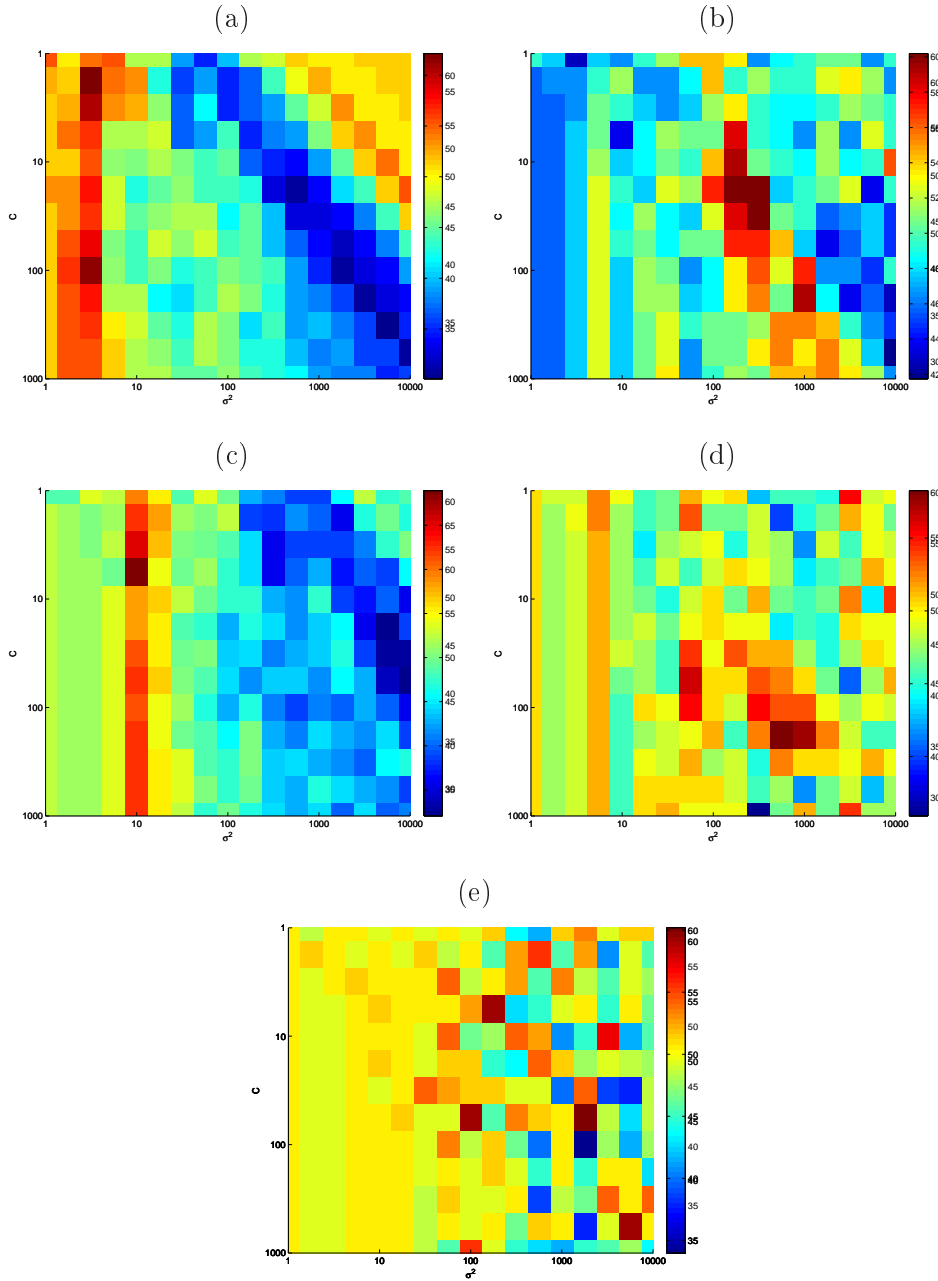


Figura B.2: Errores de validación para esquizofrenia, ICA-Default: (a) LS estándar, (b) LS con restricciones, (c) SVM estándar ( $C_{fusion} =$ ), (d) SVM con restricciones ( $C_{fusion} =$ ), (e) SVM norma 1 ( $C_{fusion} =$ ).

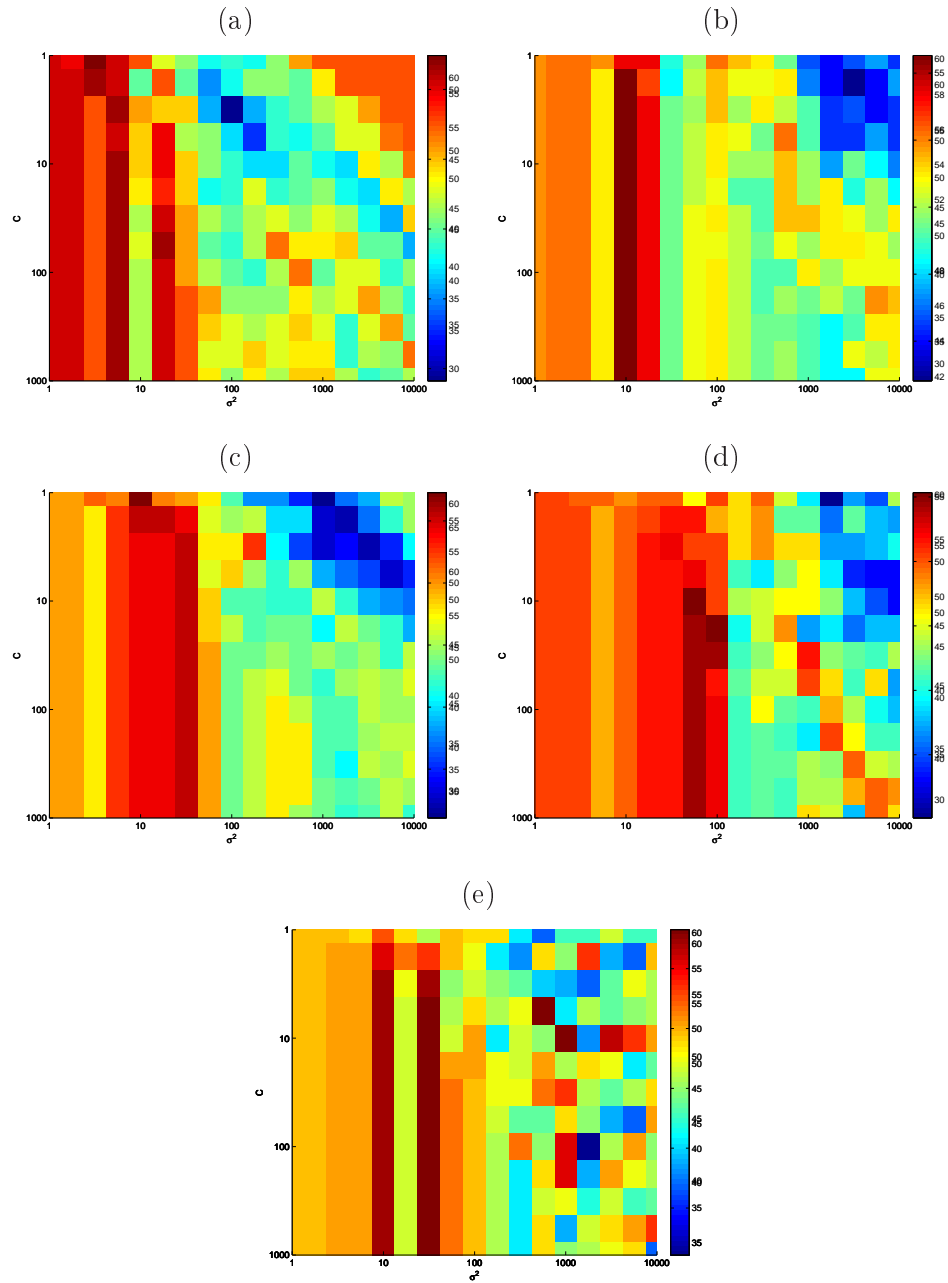


Figura B.3: Errores de validación para esquizofrenia, Fusión temprana: (a) LS estándar, (b) LS con restricciones, (c) SVM estándar ( $C_{fusion} =$ ), (d) SVM con restricciones ( $C_{fusion} =$ ), (e) SVM norma 1 ( $C_{fusion} =$ ).





## Áreas de Brodmann

En el siguiente apéndice se muestran las áreas de Brodmann numeradas y nombradas [3].

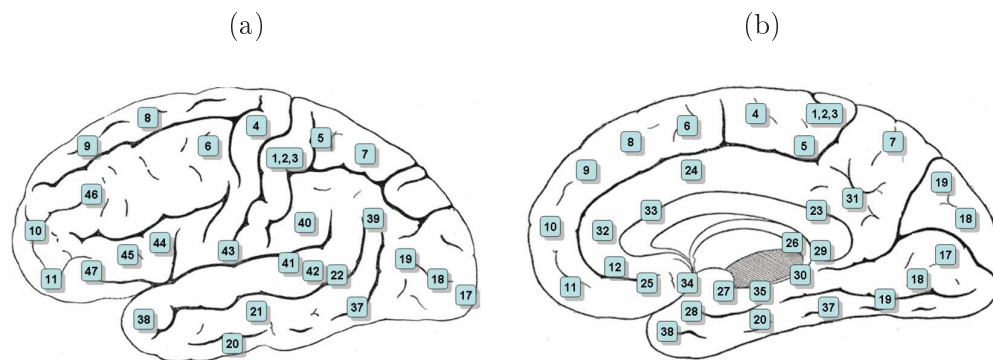


Figura C.1: (a) Superficie lateral de un hemisferio cerebral con sus áreas de Brodmann numeradas  
(b) Superficie media o interna-superficial de un hemisferio cerebral con sus áreas de Brodmann numeradas

Áreas	Nombre de la corteza
1-2-3	Córtex somatosensorial primario
4	Córtex motor
5 y 7	Córtex somatosensorial asociativo
6	Córtex premotor
8	Córtex motor secundario (suele asociarse con movimientos oculares)
9-12	Córtex prefrontal
1	Córtex dorsolateral prefrontal
10	Área frontopolar
11	Área orbitofrontal (Circunvalación orbitaria y recta, más parte de la porción rostral del giro frontal superior)
12	Área orbitofrontal (Entre circunvolución Frontal interno y surco calloso-marginal)
13,14,£15?	Circunvoluciones insulares
17	Córtex visual primario
18	Córtex visual asociativo
19	Córtex visual asociativo
20	Circunvolución temporal inferior
21	Circunvolución temporal media
22	Circunvolución temporal superior (Córtex auditivo secundario, en relación con área de Wernicke)
23-26	Sistema límbico
23	Área ventral posterior del cíngulo
24	Área ventral anterior del cíngulo
25	Área subcallosa = subgenual (controla movimientos por debajo de la rodilla)
26	Área ectoesplénica del cíngulo
27, 28 y 34	Rinoencéfalo
27	Corteza piriforme (olfativo primario)
28	Corteza entorrinal (olfativo asociativo)
29	Área retrosplenial del cíngulo
30	Área subsplenial del cíngulo
31	Área dorsoposterior del cíngulo
32	Área dorsoanterior del cíngulo
33	Induseum griseum
34	Uncus (olfativo primario)
35	Corteza perirrinal (en/sobre el giro parahipocámpico)
36	Corteza parahipocámpica (en/sobre el giro parahipocámpico)
37	Circunvolución occipitotemporal lateral
38	Polo temporal
22 39 y 40	Área asociativa de Wernicke (relacionadas con el lenguaje)
39	Circunvolución angular
40	Circunvolución supramarginal
41	Córtex auditivo primario
42 y 22	Córtex auditivo asociativo
43	Córtex gustativo (en el comienzo de la cisura de Rolando)
44 y 45	Área de Broca (relacionadas con el habla)
44	Circunvolución opércular
45	Circunvolución triangular
46	Córtex prefrontal dorsolateral
47	Circunvolución frontal inferior

Tabla C.1: Áreas de Brodmann

# Glosario

BOLD	<i>Blood Oxigenation Level Dependent</i>	Dependiente del Nivel de Oxigenación en Sangre
FA	<i>Funtional Area</i>	Área Funcional
FID	<i>Free induction decay</i>	Atenuación por Inducción Libre
fMRI	<i>funcional Magnetic Resonance Images</i>	Imágenes de Resonancia Magnética funcional
fMR	<i>funcional Magnetic Resonance</i>	Resonancia Magnética funcional
FWHM	<i>Full Width at Half Maximum</i>	Amplitud Total a Media Altura
GLM	<i>General Linear Model</i>	Modelo Lineal General
ICA	<i>Independent Component Analysis</i>	Análisis de Componentes Independientes
LOO	<i>Leave One Out</i>	Deja Uno Fuera
L2O	<i>Leave Two Out</i>	Deja Dos Fuera

LS	<i>Least Square</i>	Mínimos Cuadrados
NMR	<i>Magnetic Resonance</i>	Resonancia Magnética Nuclear
MRI	<i>Magnetic Resonance Imagen</i>	Imagen de Resonancia Magnética
RF	<i>Radio Frequency</i>	Radio Frecuencia
SPM	<i>Statistical Parametric Mapping</i>	Mapeo de Estadísticos Paramétricos
SVC	<i>Support Vector Classifier</i>	Clasificador de Vectores Soporte
SVM	<i>Support Vector Machine</i>	Máquina de Vectores Soporte
SVR	<i>Support Vector Regresor</i>	Regresor de Vectores Soporte
PET	<i>Positron Emission Tomography</i>	Tomografía por Emisión de Positrones
PFC		Proyecto Final de Carrera
PPM	<i>Posterior Probability Maps</i>	Mapas de Probabilidad Posterior
PR	<i>Pattern Recognition</i>	Reconocimiento de Patrones

# Bibliografía

- [1]
- [2] Cerebro. Website, 2010. <http://es.wikipedia.org/wiki/Cerebro>.
- [3] Áreas de Brodmann. Website, 2010. [http://es.wikipedia.org/wiki/%C3%81reas\\_de\\_Brodman](http://es.wikipedia.org/wiki/%C3%81reas_de_Brodman).
- [4] Resurgimiento del localizacionismo. Website, 2010. <http://www.neurociencias.org.es>.
- [5] SPM. Website, 2010. <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>.
- [6] A. Hyvärinent, J. Karhunen, and E. Oja. Independent Component Analysis. *John Wiley & Sons*, 9:13–53, 2003.
- [7] A. R. Figueiras Vidal, J. Cid Sueiro, and A. Navia Vázquez. Tratamiento Digital de Señales. Ingeniería de Telecomunicación (4º curso , 2ºcuatrimestre).
- [8] Chih-Chung Chang and Chih-Jen Lin. Libsvm – A library for support vector machines. Website. <http://www.csie.ntu.edu.tw/~cjlin/libsvm/>.
- [9] C. Valencia-Calderón, A. Calderón-Valdiviezo, A. Muntané-Sánchez, S. Bechich, R. Oliveró-Rigau, and C. Segura-Cros. Descripción y Fundamentos de la Resonancia Magnética en el Diagnóstico de la Enfermedad Cerebrovascular. Website, Octubre 2009. [http://www.medicosecuador.com/espanol/articulos\\_medicos/213.htm](http://www.medicosecuador.com/espanol/articulos_medicos/213.htm).
- [10] D. Barcia-Salorio. Introducción histórica al modelo neuropsicológico. *REV NEUROL* 2004, pages 668–681, 2004.

- [11] E. Castro, M. Martínez-Ramón, G. L. Heileman, and V. D. Calhoun. Characterization of groups using composite kernels and multi-source fMRI analysis data: Application to schizophrenia. *NeuroImage*, 2009.
- [12] Eldelmira Domenech. La Frenología. Análisis histórico de una doctrina psicológica organicista.
- [13] Hervé Abdi, Lewis-Beck M., Bryman, A., and Futing T. Encyclopedia of social sciences research methods. Least Squares.
- [14] J. C. Burges. A tutorial on Support Vector Machines for pattern recognition. *Data Mining and Knowledge Discovery*, 2:121–167, 1998.
- [15] J. D. Gispert, J. Pascau, S. Reig, P. García-Barreno, and M. Desco. Mapas de estadísticos paramétricos (SPM) en medicina nuclear. *Rev. Esp. Med. Nuclear*, 22:43–53, 2003.
- [16] Ji Zhu and Hui Zou. *Studies in Computational Intelligence (SCI)*, chapter Variable selection for the linear Support Vector Machine, pages 35–59. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2007.
- [17] J. M. Mercader Sobrequés and F. Viñuela. *Neurorradiología diagnóstica y terapeutica*, pages 210–245. Masson, 2004.
- [18] K. K. Kwong, J. W. Belliveau, D. A. Chesler, I. E. Goldberg, R. M. Weisskoff, B. P. Poncelet, and D. N. Kennedy. Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89:5951–55, Junio 1992.
- [19] L. Liang, V. Cherkassky, and D. A. Spat. Spatial SVM for feature selection and fMRI activation detection. *Neural Networks 2006*, pages 1463 – 1469, Octubre 2006.
- [20] Álvarez Linera Prado, Ríos Lago, Hernández Tamames, Bargalló Alabart, and Calvo-Merino. *Neuroimagen. Técnicas y procesos cognitivos*.
- [21] M. Martínez-Ramón, V. Koltchinskii, G. L. Heileman, and S. Posse. fMRI pattern classification using neuroanatomically constrained boosting. *NeuroImage*, 31:1129–1141, Marzo 2006.

- [22] M.A. Aizerman, E. M Braverman, and L Rozoner. Theoretical foundations of the potential function method in pattern recognition learning. *NeuroImage*, 25:821–837, 1964.
- [23] Matamala. Citoarquitectura. Website. <http://www.med.ufro.cl>.
- [24] N. Tzourio-Mazoyer, B. Landeau, D. Papathanassiou, F. Crivello, O. Delcroix, Bernard Mazoyer, and M. Joliot. Automated Anatomical Labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *NeuroImage*, 15:273–289, 2002.
- [25] N. Pebet. Radiología sin película: una puesta al día de las características de proyecto de sistemas PACS (picture archiving and communication system). In *Resonancia Nuclear Magnética XIII Seminario de Ing. Biomédica 2004*, 2004.
- [26] S. Ogawa, T. M. Lee, A R Kay, and D. W. Tank. Oxygenation-sensitive contrast in Magnetic Resonance Image of rodent brain at high magnetic fields. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 87:9868–9872, Diciembre 1990.